FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1978 - N° 21

LE DIABETE SUCRE NON INSULINO-DEPENDANT AVEC RIPOSTE INSULINIQUE FAIBLE OU NULLE APRES CHARGE EN GLUCOSE : UN ETAT INTERMEDIAIRE DU DIABETE SUCRE.

Signification et pronostic.
A propos de 72 observations.

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 24 février 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAMURE Marie-Hélène

née le 8 août 1949 à BEAUNE

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1978 - N*

LE DIABETE SUCRE NON INSULINO-DEPENDANT AVEC RIPOSTE INSULINIQUE FAIBLE OU NULLE APRES CHARGE EN GLUCOSE : UN ETAT INTERMEDIAIRE DU DIABETE SUCRE.

Signification et pronostic.
A propos de 72 observations.

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 24 février 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAMURE Marie-Hélène

née le 8 août 1949 à BEAUNE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M.J. GUYOT : Professeur Honoraire
M.F.BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEDREUX
Carcinologie : J. GUERRIN
Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER
Médecine préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON
Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE
Histologie : P. ZAHND

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J. M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD
M. WILKENING

Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et obstétrique : J.P.FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L.DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P.LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : R. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A.ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : Professeur R. PUTELAT

Membres : Professeur P. CORTET
Professeur M. CAKON
Professeur Agrégé : R. DUMAS

Membre invité : Docteur : M. GUIGUET

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

*

* *

A mes parents

Ils m'ont constamment soutenue et aidée de leur amour tout au long de mes études.
Que cette thèse soit un remerciement pour tout ce que je leur dois, tout ce qu'ils m'ont appris, tout ce qu'ils m'ont donné avec tant d'amour et de simplicité.

A Jean et Marie-Christine

A toute ma famille
A mes amis

A la mémoire de ma grand-mère

A Dominique

et à toute sa famille

A Monsieur le Professeur R. PUTELAT

C'est lui qui a été à l'origine de ce travail. Il a guidé notre recherche avec patience et gentillesse.
Qu'il soit remercié pour son aide bienveillante et pour la richesse de son enseignement dont nous avons bénéficié au cours de notre tout premier stage dans son Service Médical.

A Monsieur le Professeur P. CORTET

Nous avons eu la chance de bénéficier de son enseignement au lit du malade. Nous avons toujours apprécié son enthousiasme pour la Médecine. Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

A Monsieur le Professeur M. CARON

Il a bien voulu être notre juge.Que cette thèse soit un remerciement pour son amabilité et sa disponibilité. Grâce à lui nous avons fait nos premiers pas dans le domaine de l'hygiène.

A Monsieur le Professeur Agrégé R.DUMAS

Qu'il soit remercié d'avoir bien voulu juger notre travail.

A Monsieur le Docteur M. GUIGUET

Nous le remercions d'avoir accepté de siéger parmi nos juges.

PLAN

PLAN

Introduction

I - Généralités définitions

1 - Classification des différents aspects de la maladie diabétique

- Les étapes précédant le diabète patent
  . prédiabète
  . diabète infra-clinique
  . diabète latent

- Le diabète patent
  . type I
  . type II

-Le diabète sucré intermédiaire

2 -Hypothèses actuelles sur la pathogénie du diabète sucré

II - Matériel et méthode

1 - Choix des sujets
2 - Méthodes d'étude
3 - Profil général des malades
4 - Observations

III - Résultats

1 - Etude générale des observations
2 - Etudes descourbesd'HGPO-insulinémie
3 - Etude des courbes d'hypoglycémie provoquée par le tolbutamide intra-veineux avec dosages de l'insuline plasmatique
4 - Etude du devenir de 11 malades ayant subi 2 épreuves dynamiques à plusieurs années d'intervalle.
5 - Essai d'évaluation des facteurs qui précipitent le passage du stade I au stade II
6 - Essai d'évaluation des facteurs qui maintiennent les sujets de

façon prolongée dans cette catégorie intermédiaire du diabète sucré

IV - Discussion

Conclusions

Bibliographie

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète sucré est connu des cliniciens depuis de nombreuses années.

Selon la conception classique, le degré d'insuffisance pancréatique interne conditionne le degré de gravité clinique du diabète sucré :

- l'insuffisance totale du pancréas (le type en est la pancréatectomie totale) se traduit par un diabète grave, acido-cétosique, qui conduit rapidement le malade au coma et à la mort.

- Le diabète gras, non acido-cétosique est expliqué par une insuffisance partielle du pancréas.

- Les formes de passage du 1er au 2e cas s'expliqueraient par un épuisement progressif du pancréas.

Certaines découvertes sont en faveur de cette hypothèse uniciste : l'isolement et l'utilisation thérapeutique de l'insuline ont permis de traiter avec succès les diabètes graves, de type II.

Mais d'autres faits ne s'accordent pas avec cette conception de la maladie : l'insuline est inutile, voire néfaste dans le traitement des diabètes de l'adulte pléthorique, non acido-cétosiques; certains diabétiques n'ont besoin que de traitements insuliniques périodiques; d'autres, biologiquement de type maigre (absence de réponse insulinique lors de la charge en glucose) peuvent être correctement équilibrés pendant plusieurs mois ou années par le régime et les hypoglycémiants oraux.

Depuis plus de dix ans, les chercheurs se sont attachés à étudier la dynamique de l'insulino-secrétion tant chez les sujets normaux, prédiabétiques, diabétiques de type I et II (2,7,8,10,28,30,31,41,55,59,71,72,81,88,89)

Les techniques de dosage de l'insuline plasmatique se sont améliorées et ont permis de mettre en évidence :

- des diabètes avec hypo-insulinémie (en général maigres, acido-cétosiques, insulino-dépendants)

- des diabètes avec normo-ou hyperinsulinémie (en fait cette normo-ou hyper-insulinémie n'est qu'apparente, on se rend compte qu'il existe toujours une diminution de l'insuline plasmatique par rapport à la glycémie correspondante) (50)

Mais, on s'est aperçu que certains diabétiques de type I présentaient une réponse insulinique nulle ou très faible (identique au type II) lors de la stimulation glucosée.

Ces malades sont-ils susceptibles de devenir plus rapidement insulinodépendants ?

Leur maladie présente-t-elle des particularités qui permettraient de les individualiser précocement ?

De quelle manière peuvent-ils nous aider à mieux comprendre la maladie diabétique ?

Nous allons essayer de répondre à toutes ces questions en étudiant 72 observations du service de Médecine II de l'hôpital du Bocage de Dijon (Professeur R. RUTELLAT)

GENERALITES

DEFINITIONS

Généralités - Définitions

La maladie diabétique n'est plus une entité limitée. On est obligé actuellement de la considérer comme un syndrôme à plusieurs facettes.

Il devient de plus en plus difficile, avec la progression des connaissances, d'en donner une définition satisfaisante.

En 1960, Bérot proposait cette définition :

" Un syndrôme chronique caractérisé par un trouble du métabolisme des glucides se manifestant dans les conditions d'alimentation habituelle par une hyperglycémie avec glycosurie".

Cette conception du diabète s'est considérablement modifiée" et l'on tend actuellement à grouper sous ce nom tous les états pathologiques aigus ou chroniques se caractérisant par une élévation de la glycémie en rapport avec un trouble de la glycorégulation. On tend même à inclure dans ce qu'il faut appeler désormais le syndrôme diabétique, le cas des sujets ayant, pour la maladie, une prédisposition génétique non encore extériorisée" (20)

La classification du diabète sucré en deux grandes catégories (le diabète gras, type I et le diabète maigre, type II) ne permet pas de regrouper la totalité des états d'hyperglycémie. S. FAJANS a proposé une classification du diabète sucré : prédiabète, diabète subclinique, diabète latent, diabète patent (lui-même scindé en deux formes : cétosique et non cétosique) (33 - 77).

Mais il existe encore des formes échappant à ce cadre, définies par Ch. Darnaud : ce sont les diabètes intermédiaires, formes de passage du diabète I au diabète II (15).

Nous allons essayer de définir de façon plus précise ces différents stades de la maladie diabétique.

I - Les étapes précédant le diabète patent (47-20)

1 - Le prédiabète

Il désigne l'intervalle de temps, depuis la conception jusqu'à la première démonstration de l'altération de la tolérance au glucose chez un individu prédisposé au diabète de par son hérédité.

Le terme de prédiabète a été étendu aux sujets à hauts risques diabétiques.

Ce terme ne peut s'appliquer à un individu, mais on peut suspecter le prédiabète chez certains sujets :

- les sujets fortement prédisposés génétiquement car issus de deux parents diabétiques, ou ayant un jumeau homozygote diabétique.

- Les femmes qui donnent naissance à de gros enfants; en cas d'avortements répétés, de forte mortinatalité, de malformations congénitales.

- certains obèses; glycosurie gravidique; diabète temporaire; xanthélasma; hyperlipidémie, athérosclérose prématurée; diabète rénal.

Il n'existe pas, par définition, d'anomalie décelable de la glycorégulation : tolérance au glucose et test cortisone-glucose sont normaux.

Mais certains faits permettent de considérer que des groupes de sujets prédiabétiques peuvent être distingués de groupes de sujets témoins normaux, bien que l'on ne dispose pas de test diagnostic fiable pour la détection du diabète chez un individu donné : on a pu mettre en évidence, chez des sujets génétiquement prédiabétiques et chez des parents non diabétiques de sujets affectés de diabète sucré, une élévation retardée ou diminuée de l'insuline plasmatique en réponse à un stimulus comme le glucose ou les amino-acides (PYKE et TAYLOR; COLWELL et LEIN; CERASI et LUFT)

COMPARAISON DES DIFFÉRENTES CLASSIFICATIONS DU DIABÈTE SUCRÉ

Symptômes cliniques ou anomalies biologiques	Fajans et Conn	C.P.E.	B.D.A.	O.M.S.
Glycémie à jeun élevée. Symptômes cliniques	Patent ou franc	Patent ou franc	Clinique	Clinique
Glycémie à jeun normale ou élevée. Pas de symptômes cliniques. H.P.O. anormale	Latent ou asymptomatique	Latent ou asymptomatique ou chimique	Asymptomatique	Asymptomatique (ou sub-clinique, ou chimique)
H.P.O. anormale dans certaines situations cliniques ou provoquées	Sub-clinique	Suspect	Latent	Latent
Sujets dont la tolérance au glucose est normale même après cortisone, mais dont le risque de devenir diabétique est très grand	Prédiabète	Prédiabète	Potentiel	Potentiel

On rencontre chez 52 % des sujets au sein de groupes prédiabétiques un épaississement de la membrane basale des capillaires musculaires.

2 - Le diabète infra-clinique

La glycémie à jeun est normale ainsi que les épreuves d'hyperglycémie provoquée.

Des signes cliniques intermittents peuvent cependant exister, surtout chez la femme, sous forme de diabète gravidique ou d'accidents obstétricaux.

Le diagnostic peut se faire par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée sensibilisée par la cortisone selon FAJANS et CONN, dont le résultat est perturbé alors que les épreuves classiques donnent des résultats normaux.

Le test de tolérance au glucose simple peut être anormal pendant la grossesse ou à l'occasion d'un stress quelconque (intervention chirurgicale, infection aigüe...) ou au cours de certains traitements (diurétiques, sulfamidés, corticoïdes, contraceptif oral...)

3 - Le diabète latent

- Il n'y a pas de signes cliniques
- La glycémie à jeun est normale
- Le test de tolérance au glucose est anormal :
  l'hyperglycémie provoquée par os donne une glycémie qui s'élève à plus de 1,60 g / l à 60 mn et à plus de 1,20 g/l à 120 mn

Un hyperinsulinisme absolu est parfois observé juste avant la révélation clinique du diabète franc.

- La biopsie de peau, si elle est très positive, permet de suspecter un diabète (au début, c'est l'imprégnation PAS positive et l'épaississement des capillaires qui est révélateur).

Dans l'histoire naturelle du diabète, l'aggravation ou la régression d'un stade au suivant peut :

- soit ne jamais survenir
- soit survenir très rapidement ou même de manière explosive
- soir survenir très lentement sur de nombreuses années

S. Fajan souligne qu'il est important d'admettre l'existence de fluctuations dans n'importe quel sens de l'expression glucidique de la maladie diabétique.

II - Le diabète patent

1 - Le diabète maigre (20)

Il est aussi appelé diabète insulino dépendant, de type II . Il est caractérisé par la dénutrition et l'acido cétose
Il survient le plus souvent avant 40 ans, c'est pourquoi on le qualifie souvent de diabète juvénile.

Mais, il peut s'observer à tous les âges de la vie.

- Etiologie

. La maladie diabétique primitive ou essentielle d'origine génétique

Elle représente 15 à 20 % de l'ensemble de la population diabétique. Il peut s'agir soit d'un diabète maigre d'emblée insulinodépendant, soit d'une forme évolutive d'un diabète gras ou d'un diabète intermédiaire.

. Les diabètes secondaires ou acquis

Chez l'adulte , on pense à la pancréatite chronique calcifiante,à l'hémochromatose au cancer du pancréas, en particulier chez le sujet âgé.

Ches l'enfant et l'adolescent on évoquera la possibilité d'une pancréatite virale ourlienne,rubéalique ou à coxsackie B (lorsqu'il existe des poussées saisonnières de diabète juvénile).

On peut observer également un diabète de type II dans les dysendocriniés avec excès de catécholamines, d'hormones thyroïdiennes etcortico-surrénaliennes,dans l'hypersomatotropisme mais aussi dans la maladie d'Addison et l'hypothyroïdie.

Certains médicaments à point d'impact directement insulaire peuvent provoquer un diabète II (diazoxide, streptozocine, l - asparaginase)

Un facteur déclenchant éventuel doit être recherché dans toutes les circonstances : la grossesse, la multiparité , tous les stress infectieux, physiques ou émotionnels peuvent jouer un rôle dans la révélation ou la décompensation acido cétosique d'un diabète antérieurement équilibré Il en est de même pour le rôle déclenchant des traitements corticoïdes, oestro-progestatifs, sali-diurétiques.

. Etiologie virale et auto-immunitaire

+ Ces étiologies sont encore du domaine de l'hypothèse, mais de nombreux faits permettent de les discuter.

+ On a constaté fréquemment des infections aigües avant l'éclosion du diabète sucré juvénile.

Des faits épidémiologiques montrent l'éclosion préférentielle du diabète sucré juvénile à certaines périodes de l'année.

On a constaté des images histopathologiques d'insulite chez des diabètiques juvéniles décédés accidentellement peu après l'éclosion de la maladie.

On a pu induire une maladie analogue au diabète sucré humain chez l'animal d'expérience par certaines souches de virus (35).

+ En ce qui concerne l'étiologie immunitaire, on a mis en évidence une fréquence significativement plus élevée que dans la population générale et que dans le diabète tardif, de la présence d'antigènes HL-A dans le diabète juvénile (57-58-83)

Il y a une fréquente association entre le diabète et des endocrino pathies auto-immunes (86), ainsi que la présence d'auto anti-corps anti-glandes endocrines (58)

Plus récemment, THOMPSEN et coll. (78) ont montré l'association fréquente entre le diabète juvénile et la maladie d'Addison avec le déterminant LD-8a; cette fréquence est plus élevée encore que celle rencontrée avec HL A - 8.

- Caractères cliniques et biologiques

La régression plus ou moins rapide des ilots insulaires du pancréas s'accompagne d'une insulinopénie à l'origine des manifestations cliniques.

Le diabète de type II est caractérisé par l'association d'un syndrôme hyperglycémique avec hypercatabolisme azoté et d'un syndrôme acido cétosique et hyperlipidémique.

D'où = les signes cliniques et biologiques bien connus.

Ce type de diabète est menacé, en l'absence de traitement, de complications graves (infections en particulier) et évolue vers la mort en quelques semaines ou quelques mois.

Traité par l'insuline, il s'équilibre le plus souvent (disparition des signes cliniques, retour du poids à la normale, régression de signes biologiques).

Parfois, le diabète est instable et même résistant à l'insuline.

On peut aussi observer des rémissions

Toutefois, même traité, ce diabète n'échappe pas à la survenue plus ou moins rapide des complications dégénératives ou autres qui font toute la gravité de la maladie.

2 - Le diabète gras (18-20-22-38)

On le dénomme aussi diabète non insulino-dépendant, diabète de type I.

- Etiologie

Ce diabète représente 80 % des états diabétiques

La fréquence est influencée par l'âge et le sexe

Elle augmente avec l'âge

Avant 40 ans et après 60 ans, il y a prédominance féminine

Entre 40 et 60 ans, les deux sexes sont à égalité.

. Le diabète gras essentiel

Ces malades sont porteurs d'une prédisposition génétique qui peut être révélée par certaines circonstances : obésité, grossesse (toute femme qui a un enfant de plus de 4 kg à la naissance est candidate au diabète), certains médicaments

. Le diabète gras peut être secondaire à des maladies du foie, du pancréas, des glandes endocrines.

- Clinique - Biologie

Il y a association d'un syndrôme hyperglycémique avec hypercatabolisme azoté modéré, sans syndrôme acido-cétosique, mais avec hyperlipidémie fréquente.

Il survient chez un sujet ayant généralement atteint ou dépassé la quarantaine, gros mangeur, d'un poids excessif , dont la glycémie à jeun excède souvent 2 g 0/00 sans cétose.

Ces malades ne sont pas devenus diabétiques par manque d'insuline. Mais l'efficacité de cette insuline est diminuée.

- L'évolution

Le diabétique gras, comme le diabétique maigre, est menacé des complications dégénératives (microangiopathie oculaire, cutanée, rénale; macroangiopathies vasculaires, cérébrales, cardiaques rénales) et autres (complications infectieuses)

La maladie peut rester stable longtemps sous régime restreint en hydrates de carbone, isolé ou associé à des hypoglycémiants oraux.

Elle peut s'aggraver progressivement (en général d'autant plus vite que le malade est plus jeune)et aboutir au passage à l'insulino-dépendance.

Au cours d'un diabète équilibré par le traitement oral, peuvent survenir des épisodes de décompensation temporaire, déclenchés par une affection intercurrente, la prise d'un médicament perturbant le métabolisme hydrocarboné.

Il existe des cas de régression avec normalisation de la glycémie à jeun et de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os.

En résumé, le diabète II, ne peut se passer d'insuline. Au contraire, le diabète I est une maladie nutritionnelle, déclenchée ou aggravée par la suralimentation.

Cette suralimentation n'est pas la seule responsable; il y a très probablement une prédisposition congénitale dont les manifestations sont aggravées par une alimentation trop riche en glucides et en lipides

III - Les diabètes intermédiaires (66-63-15)

Le diabète sucré n'est pas un état figé, immuable : c'est un état en perpétuel devenir. Il existe des formes de passage du diabète de type I vers le diabète de type II.

La clinique nous permet de le vérifier chaque jour et la recherche expérimentale nous en a donné l'explication depuis plus de vingt-cinq ans grâce à LUCKENS et DOHAN (49) :

Ces auteurs ont démontré "qu'une hyperglycémie prolongée provoque d'abord une hypersecrétion compensatrice d'insuline puis une altération des cellules béta, puis leur destruction définitive. En même temps se poursuit une lente dégradation de l'insulino-secrétion".

Pour simplifier, on peut dire que les diabètes intermédiaires sont les diabètes de type I qui évoluent plus ou moins rapidement vers le stade II Ch. Darnaud d'une part, et M. PLAUCHU d'autre part ont proposé de classer ces diabètes en :

- diabète non acido cétosique de l'enfant et de l'adolescent
- diabète atypique de l'adulte jeune de 20 à 40 ans
- diabète floride de longue évolution(métapléthorique)
- diabète atypique du vieillard de 60 ans et plus

1 - Le diabète non acido-cétosique de l'enfant et de l'adolescent

Du fait de sa latence habituelle, il semble rare

- Découvert de façon fortuite, à l'occasion d'une vaccination, d'une affection intercurrente ou d'un examen systématique, il n'a pas eu le temps de s'extérioriser sous forme d'un amaigrissement ou d'une polyuro-polydipsie.

- La glycosurie reste modérée, dépassant rarement 30 g par 24 h

La glycémie à jeun est souvent inférieure à 2 g et la glycémie post-prandiale dépasse rarement ce taux.

Il n'y a pas de cétonurie.

L'insuline fait déjà partiellement défaut à l'enfant.

- Cependant les sulfamides hypoglycémiants et les biguanides restent encore efficaces un certain temps.

- L'évolution se fait en général rapidement (quelques semaines ou quelques mois) vers le diabète consomptif classique

Sans doute s'agit-il d'un diabète acidosique banal découvert par hasard à un stade tout-à-fait initial de son évolution.

Il ne faut pas s'y tromper et être trop optimiste.

Il est nécessaire de surveiller étroitement ces enfants pour traiter immédiatement la décompensation avant le stade acido-cétosique et le coma.

2 - Les diabètes atypiques de l'adulte jeune de 20 à 40 ans (15-19-63)

Dans plus de 70 % des cas, il s'agit de diabètes florides précoces chez des sujets obèses, évoluant vers le stade métapléthorique (stade terminal du diabète I après plusieurs années d'évolution)

Il semble alors que le diabète se montre d'autant plus évolutif que le sujet est plus jeune.

Le diabétique maigrit malgré le régime et le traitement oral et l'évolution vers l'acido-cétose ne peut être évitée que par le passage à l'insuline.

- Dans un peu plus de 20 % des cas il s'agit d'un diabète pancréatique typique, indépendant de toute obésité et d'apparition simplement tardive.

- Dans 9 % des cas, il s'agit d'un diabète stable modéré, non acido-cétosique chez des sujets de poids normal ou inférieur à la normale (15-63-87).

IL se montre facile à contrôler, tantôt avec un simple régime normocalorique, mais le plus souvent avec l'association régime-hypoglycémiant oral.

. Etiologie

Ces diabètes sont le plus souvent primitifs; parfois secondaires à une hémochromatose, à une pancréatite chronique ou à toute autre cause.

. Le début est soit brutal (avec polyurie , polyphagie, polydipsie), soit insidieux, parfois découvert à l'occasion d'un examen systématique ou d'une autre affection, mais souvent et presque toujours accompagné d'un amaigrissement.

. Manifestations biologiques

La glycémie à jeun oscille entre 2 et 3 g/l.

La glycosurie reste modérée, pouvant atteindre 50 g par 24 h; elle est assez facilement réduite par diminution de la ration glucidique alimentaire.

L'absence de cétose est la règle. Toute acétonurie signe déjà une carence insulinique grave : le sujet doit alors être considéré comme un diabétique maigre insulino-dépendant et non plus comme un diabètique intermédiaire.

Le test d'hyperglycémie provoquée per os révèle une courbe en dôme avec baisse lente de la glycémie, permettant déjà de soupçonner la chute de l'insulinémie autour de 20 - 30 mcU/ml. Elle s'élève peu ou pas du tout, sous charge glucosée.

Un effondrement de l'insuline en dessous de 10 micro U./ml signe un état évolutif avancé.

Cette baisse de l'insulino-secrétion est confirmée lors du test de stimulation par le tolbutamide intra-veineux.

. Les complications sont rares au début, mais apparaissent après plusieurs années d'évolution. Elles associent les micro et macro-angiopathies habituelles.

. Evolution

Ce diabète se montre d'autant plus évolutif que le sujet est plus jeune : moins l'âge est élevé, plus souvent et plus vite le stade d'épuisement insulinique est atteint.

Ces formes rapidement évolutives vers l'insulino-dépendance entrent plus dans le cadre des diabètes II à début atypique et prolongé.

Le diabète intermédiaire doit pouvoir être équilibré, sans insuline pendant plusieurs années.

Le point le plus notable reste l'absence de tendance spontanée à l'acido-cétose.

Malgré une insulino-secrétion réduite, la cétose reste absente. On peut estimer cependant cet équilibre comme instable, comme on le rencontre dans d'autres syndrômes endocriniens d'insuffisance de réserves.

L'évolution ultime se fait cependant vers l'insulino-dépendance. Celle-ci est d'autant plus tardive que le sujet est plus âgé.

. Traitement

Le régime doit être large, comportant au moins 200 g d'hydratesde carbone par jour.

Il doit être associé à un traitement oral : biguanides et sulfamides hypoglycémiants.

Cette modalité thérapeutique doit être maintenue le plus longtemps possible, tant que le patient ne maigrit pas trop.

La période de décompensation, annoncée par la baisse de l'insuline plasmatique et par la perte de poids, aboutit à l'insulinothérapie, même à dose faible, qui redresse la situation et stoppe l'amaigrissement.

L'insuline doit être employée à temps, même en l'absence de cétose. Il faut également la prévoir chaque fois qu'un risque supplémentaire (une intervention, une affection intercurrente) de décompensation acido-cétosique existe. Le sevrage secondaire permet ensuite la reprise de l'équilibre antérieur.

3 - Le diabète métapléthorique (15-16-22)

- C'est la phase terminale du diabète floride, de type I apparaissant après plusieurs années d'évolution.

- Au stade initial du diabète I, il existe une obésité avec insulino-secrétion conservée, voire même parfois un état d'hyperinsulinisme.

Progressivement, cet hyperinsulinisme disparaît au fur et à mesure de l'épuisement pancréatique. Puis survient la défaillance complète des cellules béta où toute secrétion d'insuline est tarie.

Le diabète floride est devenu diabète consomptif avec perte de poids.

- Il s'agit ordinairement d'un sujet ayant atteint ou dépassé la quarantaine obèse, ou tout au moins porteur d'une surcharge adipeuse appréciable.

- Le passage du stade initial au stade intermédiaire est insensible. Les signes fonctionnels classiques commencent à apparaître en même temps que l'hyperglycémie et la glycosurie s'accroissent.

L'amaigrissement est spontané, progressif, ne cédant pas à l'élargissement du régime.

Le virage d'un stade à l'autre se marque surtout par la médiocrité croissante du contrôle de l'équilibre glycémique.

La glycémie et la glycosurie sont élevés. La décompensation acido-cétosique apparaît, déclenchée le plus souvent par une affection intercurrente. L'insuline plasmatique est basse, inférieure à 10 micro Unité /ml.

L'insuline devient indispensable; en général à dose modeste (15 à 20 U / 24h)

4 - Le diabète atypique du vieillard de plus de 60 ans

(5-15-63-64-87)

- C'est un diabète révélé tardivement par les signes fonctionnels classiques et par un amaigrissement rapide accompagné d'une grande fatigue.

Ce sont d'authentiques diabètes séniles et non des diabètes vieillis.

- Ces diabètes ont été maintenus plus ou moins longtemps avec la thérapeutique orale.

Dans la plupart des cas, l'insulinothérapie doit être prescrite à la longue à doses modestes.

- Ils ne sont pas plus instables ni plus difficiles à contrôler qu'avant 60 ans.

- L'insulinothérapie s'impose lorsque l'insulinémie s'effondre et que le malade maigrit notablement.

- Là encore, on peut se demander si le diabète intermédiaire n'est pas une sorte de diabète II d'apparition retardée chez le vieillard.

En résumé, ces états diabétiques intermédiaires se caractérisent par une bonne réaction à la thérapeutique orale, sans hyperglycémie trop prononcée, sans amaigrissement, sans cétonurie.

Mais, plus ou moins rapidement, apparaît l'amaigrissement avec effondrement de l'insulinémie à 10mcU/ml ou au-dessous et la thérapeutique insulinique devient indispensable comme dans le diabète II, mais quelquefois après une longue période d'insulinémie basse.

IV - Conceptions pathogéniques actuelles de la maladie diabétique (14 - 33 - 54)

La conception uniciste du diabète est combattue depuis peu par une tendance à démembrer les hyperglycémies en maladies fondamentalement différentes (13-42-43-44)

La première opinion considère le diabète sucré comme le terme ultime d'une longue évolution à partir d'une prédisposition génétique, à travers des étapes de diabète chimique ou latent, jusqu'au diabète clinique.

Tous les types de diabète sont la conséquence de la même anomalie de base : le défaut d'insuline efficace.

La deuxième opinion, encore très vigoureusement controversée, se justifie dans la démonstration de mécanismes différents dans l'hérédité du diabète juvénile et du diabète de la maturité.

On n'a pas pu encore construire une théorie étiopathogénique cohérente et complète capable d'expliquer les divers types de diabète.

On admet aujourd'hui communément qu'une prédisposition génétique se trouve à l'origine du diabète; sur elle, avec le temps, agiront des facteurs péristatiques révélant ou précipitant la défaillance de l'insulino-secrétion efficace.

1 - Le prédiabète

IL n'a pas de définition clinique et son diagnostic ne peut être que rétrospectif.

- Aspect génétique(20,45,65,70,76)

L'étude de la descendance de deux sujets diabétiques a montré que l'incidence du diabète est plus basse que ne le voudraient les calculs fondés sur l'hypothèse d'un gène unique récessif, la plus habituellement admise dans le passé.

Les études des jumeaux montrent une proportion de paires concordantes nettement plus élevée parmi les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes.

Elles montrent bien l'importance des facteurs héréditaires mais ne permettent pas de tester avec certitude la théorie récessive monofactorielle pour laquelle le taux de concordance devrait être 4 fois plus fort chez les jumeaux monozygotes que parmi les jumeaux dizygotes.

Chez les jumeaux monozygotes, lorsque le diabète apparaît après 50 ans, les deux sont régulièrement affectés. Pour les diabètes juvéniles, l'éclosion ultérieure du diabète sucré chez le jumeau initialement atteint n'intervient que dans un peu moins de la moitié des cas; le jumeau indemne voit ses chances d'être atteint par la maladie réduites de 95 % après 10 ans d'évolution discordante.

La notion diabète - maladie familiale est reconnue depuis des siècles et a servi à l'hypothèse d'une maladie héréditairement transmise; ce genre de fait cependant est dénué de valeur car la notion de maladie familiale dépend en fait du type de l'interrogatoire, du nombre de parents inclus dans l'analyse, ainsi que des critères spécifiques définissant le sujet affecté de la maladie.

La concentration familiale d'un trait pathologique peut être due soit à des facteurs génétiques, soit à des facteurs environnementaux.

L'index d'héritabilité quantifie les rôles respectifs des facteurs génétiques et environnementaux dans l'étiologie d'une maladie.

Une maladie d'origine entièrement génétique se définit par un index de 100 % tandis qu'une maladie dépendant uniquement de l'environnement possède un index de 0 %.

Un index général d'héritabilité du diabète peut-être défini à 50 %. Mais il décroit avec l'âge et permet de conclure à la nature génétiquement différente du diabète juvénile et du diabète de la maturité.

Il existe une grande variabilité de cet index d'un sujet à l'autre et d'une population à l'autre (68).

Actuellement, aucune certitude concernant le mode de transmission génétique du diabète ne peut être retenue.

Des études sur différents groupes ethniques mettent en évidence le polymorphisme de la fréquence et du profil de la maladie au sein de ces différents groupes. Ce polymorphisme n'apparaît pas en relation directe avec les facteurs environnementaux et suggère une hétérogénéité génétique.

La survenue d'une anomalie de la tolérance au glucose dans plus de 30 maladies génétiquement distinctes plaide également en faveur de l'hétérogénéité génétique du diabète (68).

Le polymorphisme de l'expression clinique, physiologique, biochimique et génétique du diabète ainsi que l'hétérogénéité de l'intolérance au glucose chez l'animal suggèrent fortement que le diabète sucré humain représente en fait un groupe très hétérogène de maladies.

- Aspect biologique

La mise en évidence d'une anomalie caractéristique du prédiabète est un problème crucial.

. SIPERSTEIN et coll. ont cru la reconnaître dans un épaississement de la membrane basale des capillaires musculaires.

. Des anomalies de l'insulino-secrétion ont été évoquées : J. VAGUE (80) a postulé que l'obésité diabétogène précédant un diabète gras allait de pair avec un hyperinsulinisme (existence d'une hypoglycémie post-stimulative "manifestation précoce du diabète sucré", "hyperinsulinisme prédiabétique").

Le diabète serait du à un défaut d'utilisation de l'insuline qui est cependant secrétée à un taux normal, voire augmenté.

Mais on est arrivé à montrer que, presque toujours, l'insuline est secrétée insuffisamment par rapport à la glycémie : il ne faut pas tenir compte que de l'insulinémie, mais surtout du rapport insulinémie/glycémie.

IL existe toujours un hypoinsulinisme relatif. Mais l'insuline secrétée est moins efficace : de nombreuses hypothèses cherchent à expliquer ces phénomènes (1) :

+ l'insuline produite serait en partie inactive du point de vue biologique.

+ Il existerait des facteurs anti-insuline circulants : excès de synalbumine de WALLANCE-OWEN.

+ L'insuline serait produite normalement mais inactivée à différents niveaux (ANTONIADES : création de complexes protéines-insuline)

+ Il existerait des antagonismes humoraux (glucose-acides gras-libres), hormonaux (STH, gluco-corticoïdes, adrénaline, glucagon)

+ Le diabète serait une conséquence d'une anomalie cellulaire (de structure ou enzymatique) empêchant l'insuline de réaliser sa mission.

Les hypothèses les plus récentes expliquent le diabète principalement par l'insuffisance ou le retard de la réponse secrétoire de la cellule bêta à l'hyperglycémie.

Il s'agirait d'une déficience fonctionnelle ou quantitative des mécanismes spécifiques de la stimulation de la cellule bêta par le glucose. Cette déficience est souvent interprêtée comme une anomalie des récepteurs au glucose, et désignée par le terme de "cécité (partielle) de la cellule endocrine à son stimulus (84)".

Pour CERASI et LUFT, le signal de la secrétion induite par le glucose implique un récepteur membranaire et le système de l'AMP cyclique, selon une organisation semblable à celle qui est décrite pour les récepteurs bêta adrénergiques et pour beaucoup d'autres récepteurs d'hormones.

La défaillance du système de l'AMP cyclique est jugée peu plausible parce-que les diabétiques répondent le plus souvent par une secrétion d'insuline à peu près normale au glucagon et aux sulfonylurées qui activent ce système.

Les auteurs concluent donc à une anomalie du glucorécepteur qui serait présente déjà chez le prédiabétique mais qui ne suffirait pas à elle seule à entraîner un diabète franc (incapacité de la cellule bêta à transmettre l'information spécifique de l'espace extracellulaire à l'espace intracellulaire).

Cela implique que d'autres facteurs se surajoutent à l'anomalie génétiquement déterminée de l'insulino-secrétion afin de précipiter l'intolérance au glucose.

Deux types de phénomènes peuvent contribuer à l'aggravation progressive de cette intolérance :

+ soit l'apparition de facteurs diabétogènes surajoutés (obésité, STH) (Ces facteurs ne seraient effectivement diabétogènes que chez les sujets dont le pancréas est incapable de compenser cet effet par une augmentation substantielle de la production d'insuline, c'est-à-dire chez les sujets prédiabétiques).

+ soit la disparition de mécanismes compensateurs de l'insuffisance

insulinique qui protègent initialement le prédiabétique contre l'intolérance au glucose (le comportement du débit glucosé hépatique est identique au sujet normal;c'est-à-dire qu'il diminue en réponse à une augmentation de la concentration glucosée artérielle. La captation hépatique des précurseurs du glucose est normale chez les prédiabétiques).

Donc le prédiabétique s'adapterait par une augmentation de la réactivité à l'insuline, reposant notamment sur une réduction de la néoglucogenèse et une résistance accrue aux facteurs diabétogènes (glycogénolyse, lipolyse, cétogenèse)(11).

La déficience du récepteur au glucose de la cellule béta pourrait trouver son origine dans l'épaississement de la membrane basale des capillaires des îlots de Langerhans.

Pour HELLERSTROM et coll., l'hyporéactivité de la cellule béta à son stimulus pourrait s'expliquer par un défaut de maturation qui la laisserait dans son stade de développement foetal.

2 - Du prédiabète au diabète (20)

Tous les porteurs de la prédisposition au diabète (par exemple 20 % des adultes et enfants normaux selon CERASI et LUFT) ne deviendront pas diabétiques.

W.P.U. JACKSON (20) utilise les termes imagés : "The diaberg, chrysalis of diabetes"

- Individuellement, la chrysalide du prédiabète renferme le diabète qui n'éclora peut-être jamais tout en étant capable de se manifester temporairement (croissance, grossesse, acromégalie, syndrôme de Cushing, corticothérapie, infection, obésité, prise de médicaments diabétogènes...)

Dans toutes ces circonstances, le "prédiabète" tout-à-fait muet peut se démasquer par des signes biologiques et même cliniques, puis disparaître de nouveau.

Un diabète définitif peut aussi commencer à partir d'une de ces circonstances favorisantes, à un âge plus ou moins avancé sans que nous connaissions d'explication claire à ces différences évolutives.

Le prédiabétique peut être assez chanceux pour ne jamais devenir diabétique.

- Au niveau collectif, W.P.U. JACKSON utilise son concept de diaberg.

La masse de la population générale correspond à la partie immergée (où se trouvent 10 à 20 % de prédiabétique).

Au dessus de la surface (niveau de la révélation clinique) est visible seulement le petit nombre (1 %) des diabétiques avérés de cette population.

Juste au-dessous de ce niveau se trouvent les 0,7 à 1 % de diabétiquesasymptomatiques.

Ces images individuelles et collectives résument assez bien les conceptions communément admises aujourd'hui sur l'évolution du prédiabète au diabète.

Très rapide dans le diabète infantile et juvénile, lente dans le diabète de la maturité, même si les règles qui gouvernent cette évolution et ses mécanismes intimes nous sont encore inconnues.

On peut conclure de tout ceci que nos connaissances concernant la transmission génétique du diabète sont encore insuffisantes, en particulier pour la prévention de la maladie.

Aucun conseil génétique précis ne peut être donné.

Les tables de probabilités publiées dans la littérature sont basées le plus souvent sur la théorie de transmission autosomique récessive.
Le conseil génétique doit toujours mentionner à l'intéressé les inexactitudes de ces tables.

Actuellement, la meilleure prévention du diabète sucré, est la lutte contre les facteurs environnementaux en particulier chez les sujets que nous avons définis comme prédiabétiques.

MATERIEL

METHODES

Matériel et Méthodes

Nous nous sommes donné pour but d'étudier une population de diabétiques ayant pour point commun de donner une réponse très faible ou même nulle aux épreuves de stimulation glucosée (hyperglycémie provoquée per os) et aux épreuves d'hypoglycémie provoquée (test au tolbutamide intra-veineux).

I - Choix des malades

1 - Ces malades sont tous diabétiques

Ils répondent, bien entendu aux critères de Conn et Fajans définissant le diabète sucré :

"Au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os, la glycémie est supérieure à 1g60 à la 60e mn et à 1g 20 à la 120e mn."

En réalité , ce sont des sujets dont la glycémie à jeun varie entre 1g/l et 3,80 g/l (en moyenne générale 2 g/l) pour atteindre 2 g à 6 g au cours du test de tolérance au glucose (en moyenne 3g 25).

2 - Ils ont une réponse insulinique nulle ou basse, que ce soit lors de l'hyperglycémie provoquée per os ou lors du test au tolbutamide intraveineux

C'est à dire que :

- soit la courbe insulinique est plate
- soit elle s'élève légèrement, mais le maximum est inférieur à 40mcU/ml

II - Méthode d'étude

Tous les malades du service de Médecine II ayant eu une insulinémie au cours d'épreuves dynamiques ont une fiche précisant l'âge, quelques données cliniques et l'allure des courbes glycémiques et insulinémiques; ceci depuis 1968 environ.

Nous avons donc trié à partir de 700 fiches, celles qui correspondaient aux critères que nous nous étions donnés au départ.

Ce qui nous a donné environ 80 fiches.

Les dossiers des malades correspondants ont donc été étudiés et nous avons relevé les renseignements suivants :

Âge d'apparition de la maladie
Sexe
Hérédité - Antécédents
Circonstances de survenue de la maladie
Poids - taille
Existence de complications (ECG, FO...)
Signes biologiques de diabète
    Glycémie à jeun, post-prandiale
    Glycosurie, acétonurie
    Examens dynamiques
Examens biologiques divers :
    Bilan lipidique
    Bilan rénal
    Bilan hépatique

Traitement

Il était intéressant, bien sûr, de connaître l'évolution de la maladie chez ces sujets, depuis la découverte de leur hypoinsulinisme.

Pour ce faire, nous leur avons envoyé un questionnaire simple leur demandant :

- leur poids actuel
- la date et le résultat des derniers examens: glycémie à jeun
  glycosurie
- leur traitement actuel : absent, régime simple, régime et hypoglycémiants oraux, insuline.

Sur les 80 malades choisis, nous avons eu 60 réponses. Parmi les 20 malades n'ayant pas répondu, 12 avaient un dossier très complet et étaient suivis régulièrement en consultations.

Nous avons donc éliminés les sujets n'ayant pas répondu.

Il nous restait donc 72 observations que nous avons étudiées en fonction des divers paramètres de leur profil clinique.

III - Profil général des malades

La population telle que nous l'avons définie regroupe des malades apparemment très divers, dont le seul point commun est d'être diabétiques hypoinsulinémiques.

1 - L'âge

Il est classique de séparer les diabétiques en quatre classes d'âge (âge d'apparition de la maladie)

5 % de nos malades ont moins de 20 ans

50 % ont entre 20 et 40 ans

33 % entre 40 et 60 ans

12 % plus de 60 ans

2 - Le sexe

57 % de nos malades sont des hommes

3 - Les antécédents

.Les antécédents héréditaires de diabète

On peut les décomposer en :

- Antécédents directs unilatéraux

Ce sont les malades dont 1 ascendant maternel ou paternel ou 1 descendant est diabétique.

- Antécédents directs bilatéraux

Ce sont les malades dont 1 ascendant paternel et 1 ascendant maternel sont diabétiques.

- Antécédents collatéraux

Un frère, ou une soeur, ou un cousin , une cousine... est diabétique.

. Les antécédents personnels - les maladies associées. Chez la femme, nous avons relevé un grand nombre d'antécédents gynéco-obstétricaux.

Chez l'homme, ce sont les intoxications alcoolique et tabagique, isolées ou associées, qui prédominent. On note également de nombreux antécédents infectieux et de tuberculose.

Plusieurs malades ont des problèmes psychiatriques.

Plus rarement, on retrouve des coliques néphrétiques, une hypertension artérielle, un goître, une pancréatite, un paludisme, une goutte, une sciatique, une coronarite.

4 - Les circonstances de découverte de la maladie

- Dans 44 % des cas, il s'agit d'un examen de dépistage systématique (glycosurie de Médecine du Travail, permis de conduire, service militaire, vaccination, en vue d'une contraception orale).

- Le diabète s'est manifesté dans 31 % des cas par des signes fonctionnels de diabète (syndrôme polyuro-polydipsique, polyphagie, associé ou non à une asthénie, un amaigrissement)

- 6 % des sujets ont révélé leur maladie par une complication infectieuse (urinaire surtout, cutanée parfois)

- 10 % ont été diagnostiqués au cours du bilan d'une autre maladie (maladie de Basedow, hypertension artérielle, hyperparathyroïdie, cholécystectomie, curetage pour métrorragies)

- 3 % des malades ont présenté une glycosurie à l'occasion d'une grossesse

- 3 % semblent directement en relation avec un stress important (accident de la circulation, choc émotionnel)

- Enfin une pancréatite est à l'origine des 3 derniers %

- Aucun de ces diabétiques n'a révélé sa maladie par un coma.

5 - Le bilan biologique et clinique complet de la maladie (en particulier les dosages d'insulinémie) n'a pas toujours pu être pratiqué au début de la maladie.

En effet, la plupart des malades (43) ont été soignés par leur médecin traitant pendant une ou plusieurs années avant l'hospitalisation.

Celle-ci intervient soit pour un bilan du diabète, soit à l'occasion d'une complication, d'un déséquilibre.

Donc, les dosages d'insulinémie ont été pratiqués plus ou moins tôt dans l'évolution de la maladie (de 0 à 25 ans).

Cependant,nous avons 29 malades (40 %) dont les dosages ont été faits au début de la maladie (du moins dès que le diagnostic a été fait).

Chez les autres malades, il aurait été intéressant de connaître la réponse insulinique aux tests dynamiques auparavant. Avec la pratique plus fréquente des épreuves de stimulation de l'insulino-secrétion, de telles études seront possibles.

Pour l'instant, nous nous contenterons d'apprécier la signification et le pronostic de ces diabètes, après la découverte biologique de leur hypoinsulinisme.

Il faut préciser également que 2 malades ont reçu de l'insuline avant que l'on ait pu pratiquer les épreuves dynamiques : il s'agit de deux jeunes dont le diabète a débuté comme un diabète II brutal. On peut donc supposer que leur insulinémie de départ était nulle ou très faible.

Le traitement insulinique a été efficace d'emblée (donc il ne s'agissait pas d'insulinothérapie abusive).

Cependant, ces deux malades ont évolué vers une rémission de leur diabète : donc il était intéressant de les inclure dans notre étude puisque ces deux jeunes, insulinodépendants au départ, peuvent actuellement se passer d'insuline.

Aucun des autres malades n'a reçu d'insuline avant les épreuves dynamiques (les dosages de l'insuline plasmatique peuvent être faussés par la présence d'anticorps en cas d'insulinothérapie antérieure).

a - Bilan clinique

Celui-ci a été étudié lors de la première hospitalisation.
Nous avons étudié :

. Les signes fonctionnels de diabète
. La taille et le poids

Nous avons divisé nos malades en plusieurs catégories : obèses, poids normal, maigres, sujets de poids normal ayant été obèses.

Pour cela, nous avons utilisé la formule de Lorenz pour calculer le poids idéal correspondant à la taille :

$$\text{Poids idéal} = \text{Taille} - 100 - \frac{(\text{Taille} - 150)}{4}$$

Ont été considérés comme obèses les sujets dont le poids excède de plus de 10 % leur poids idéal, et comme maigres, ceux dont le poids est inférieur de plus de 10 % à leur poids idéal.

. La présence ou non de complications dégénératives ou autres (TA,pouls périphériques, signe du lacet...)
. Les examens complémentaires : électro-cardiogramme, fond d'oeil.

b - Bilan biologique

. Du diabète

- La glycémie à jeun (et post prandiale éventuellement) dosée par la méthode enzymatique (résultat normal à jeun : 0,75 ± 0,15 g/l)

- La présence ou non d'une glycosurie et d'une acétonurie.

- L'hyperglycémie provoquée par voie orale avec dosage de l'insulinémie selon la technique suivante :

Le malade a reçu un régime à 300 g d'hydrates de carbone la veille.

IL est au repos, à jeun.

On lui fait ingérer rapidement (en moins de 5 mm), le matin, 1 g de glucose par kilogramme de poids corporel (sous forme de sirop de glucose à 50 %).

La glycémie est dosée toutes les 30 mn pendant 4 h par la méthode enzymatique; elle est exprimée en g/l

Parallèlement on dose l'insuline plasmatique selon la méthode radio-immunologique; elle est exprimée en micro unité /ml

On apprécie les résultats en étudiant :

+ l'aspect de la courbe glycémique (critères de normalité de Conn et Fajans)

+ l'insulinémie de base à jeun : en fait sa valeur est discutable car tous les auteurs ont observé une grande dispersion des résultats chez les sujets normaux : (ROSSELIN : 20mc-u/ml; MALES : 16mcu/ml; SAMOLS 19mcu/ml; VAGUE 34mc u/ml; ELRICK 57mcu/ml; tout ceci étant des valeurs moyennes)

+ l'allure générale de la courbe de réponse insulinique est beaucoup plus intéressante : elle doit se rapprocher de celle de la glycémie. Le pic insulinique doit se situer entre 30 et 60 mn.

+ Le rapport insulinémie sur glycémie (I/G) permet de juger de l'intensité de la réponse insulinique en fonction de la stimulation glucosée.

Il s'élève entre le 30e et la 60e mn, ce qui objective la réponse secrétoire, et s'abaisse ensuite.

- L'épreuve au tolbutamide intra-veineux avec dosage de l'insuline plasmatique:

On injecte en 2 ou 3 mn, 1 g de tolbutamide intra-veineux.

On dose parallèlement la glycémie et l'insulinémie aux temps : 0, 2mn, 5 mn, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 150 et 180 mn.

Chez le sujet normal on doit observer un pic insulinique représentant plus de 300 % de la valeur initiale avant la 15ème mn; la glycémie doit avoir baissé d'au moins 20 % à la 20e mn.

68 malades ont subi une hyperglycémie provoquée per os, dont 23 associées à un test au tolbutamide. 27 malades ont subi un test au tolbutamide (dont 4 isolés).

11 sujets ont subi 2 hyperglycémies provoquées à quelques mois ou années d'intervalle.

. Bilan général

A la recherche d'une complication
Electrocardiogramme, fond d'oeil
Bilan lipidique
Bilan rénal
Bilan hépatique
Uricémie

6 - L'évolution

L'intérêt de cette étude repose sur le devenir de ces sujets présentant biologiquement une défaillance profonde de l'insulino-secrétion.

Nous avons donc fait le point de l'évolution de leur maladie sur les plans clinique, biologique et thérapeutique.

Pour l'ensemble des malades, nous avons un recul de :

- 1 à 26 ans (en moyenne : 6 ans 10 mois) par rapport au début de la maladie.

- 3 mois à 9 ans (en moyenne : 3 ans par rapport aux dosages d'insuline.)

Nous avons étudié plus particulièrement les sujets qui sont devenus insulinodépendants, en essayant de déterminer les facteurs du passage du stade I au stade II.

Parallèlement, nous avons essayé d'évaluer les facteurs qui prolongent la durée du stade intermédiaire.

OBSERVATIONS

LEGENDE DU TABLEAU

Nous avons résumé nos observations en un tableau

- Numéros des observations
- Numéros des dossiers
- Sexe : M., F.
- Age de début de la maladie
- Ancienneté de la maladie
- Ancienneté des dosages d'insuline
- Hérédité
  - +++ : directe bilatérale
  - ++ : directe unilatérale
  - + : collatérale
  - 0 et ? : absente et inconnue
- Mode de début du diabète (S PP syndrôme polyuro-polydipsique)
- Taille en mètres (ES : examen systématique)
- Poids en kilogrammes
- Degré de corpulence : O : obèse
  N : poids normal
  M : maigre
  ON : Anciens obèses
- Complications (RD : rétinopathie diabétique)
- Maladies associées
- Biologie : glycémie à jeun en g/l
  bilan lipidique perturbé +
  normal 0
  uricémie normale 0
  élevée +
  épisodes de cétose absent 0
  présent +
- Traitement
  . Initial : Régime : R .
  Biguanides : B
  Sulfamides : S
  Insuline : Ins
  absence de traitement : 0

Efficace : B

Non efficace : mal équilibré

. Au stade intermédiaire

. Actuellement

- Mise en place du traitement insulinique

. par rapport au début de la maladie

. par rapport aux dosages d'insulinémie.

s	Dossiers	Sexe	Age de début	Ancienneté de maladie	Ancienneté de dosages d'Insuline	Hérédité	Mode de début de la maladie	Taille	Poids	Corpul.	Complications	Maladies associées
	74/289	F	61	3	3	+++	Amaigrissement S PP	1,55	54 max 72	ON	HTA, neuropathie Cataracte bil.	-
	76/56	M	30	6	1	++	Amaigrissement, S PP Retrait Permis Cond.	1,70	67	N	-	-
	74/1193	F	33	14	3	+++	Prurit vulvaire Troubles visuels	1,55	70	O	Neuropathie Artériopathie	-
	74/192	F	14	7	3	++	ES	1,61	57	N	Inf. urinaire	-
	71/107	F	32	9	9	0	Amaigrissement, S PP Arthénie	1,63	52 max 58	M	Inf. urinaire	Dépression nerveuse
	72/1274	F	50	17	5	+	Polydipsie	1,60	86	O	RD; Inf.urinaire AVC	Tumeur B sein
	73/1435	M	32	9	4	++	ES	1,74	77 max 84	O	-	-
	69/681 bis	F	50	12	5	?	Cholécystectomie	1,61	81	O	Inf. urinaire HTA	Amputation cuisse
	75/987	M	36	9	2	++	Asthénie	1,84	62	M	-	Pancréatite opérée tuberculose pulm.
	74/412	F	71	6	3	0	Bilan HTA	1,55	62 max 70	O	Inf. urinaire Neuro + artériopathie	HTA + parkinson
	73/380	F	41	4	4	?	ES (psychiatrie)	1,54	79	O	Inf. urinaire	Psy.hallucinat. chronique
	73/307	M	63	7	4	0	ES	1,65	57	N	Abcès cutané	Fistule anale Tabagisme
	74/435	M	31	3	3	0	ES	1,58	75	O	Infarctus du myocarde à 33 ans	Ethylisme
	75/1239	M	54	15	2	0	ES	1,68	82	O	RD, neuropathie Insuf.rénale	Tabagisme
	74/77	M	31	4	3	++	ES	1,70	78 max 87	O	-	Ulcère estomac + hernie biatale
	76/533	M	38	7	1	0	Pancréatectomie	1,62	39	M	Artérite MI	Ulcère estomac + Tuberculose Pancréatite opérée
	74/446	F	46	17	3	0	S PP	1,57	93	O	RD Artériopath. Neurop. Inf.ur.	Amputation cuisse
	72/600	F	62	5	5	0	Amaigrissement S PP Asthénie	1,52	40 max 54	M	Inf. urinaire	Nodule Thyr.froid
	74/762	M	42	9	3	++	Extraction dent.	1,76	90 max 108	O	-	Tub., épilepsie éthyl.; coron.
	71/525	M	63	6	6	0	Hyperthyroïdie	1,70	52	M	-	Base dow
	74/1419	F	45	3	3	++	ES	1,50	63	O		
	72/981	M	33	5	4	++	ES	1,73	74	N		
	73/723	M	41	12	4	0	ES	1,73	67 max 75	ON		Goitre euthyr. TC + PC
	75/32	M	60	7	2	0	Polydipsie	1,63	67 max 83	O	HTA Artériopathie périphérique	Ethyl.
	75/1223	F	39	2	2	++	S PP, mycose	1,55	43	M	Inf.urinaire	
	74/161	M	46	3	3	0	Amaigrissement Troubles digestifs	1,65	74	O		Colopathie fct.
	75/1405	M	22	2	2	0	ES	1,73	63	N		Paludisme Drépanocytose hét
	75/741	F	32	10	2	++	Infection cutanée	1,72	95 max 102	O	HTA	Cholécystite Fibromes utérins
	73/1373	F	61	4	4	0	Grippe S PP Asthénie	1,42	49	O	Inf.urinaire	Ethyl.

30	75/1263	M	36	16	2	0	ES	1,67	65	N		Col. néphrétiq.
31	75/1347	F	48	2	2	+	S PP	1,53	57	O		
32	74/108	F	43	9	3	+	ES	1,60	90 max104	O	Inf.urinaire	Paludisme
33	76/574	F	48	16	1	0	Furoncle	1,55	82	O	Angor.RD, AVC Inf. urinaire	Hystérectomie
34	73/1372	F	36	14	4	0	Asthénie	1,65	57 max63	N	Inf. urinaire Cataracte	Hystérectomie
35	69/879	M	36	10	5	0	ES	1,69	79	O	Neuropathie	Ethyl.Paludisme Hernie
36	74/336	M	51	3	3	+++	Arthénie, amaigris.	1,65	58 max62	N		Tabagisme
37	72/1066	M	27	5	5	0	Dermatose	1,70	73	O	microdép. FO	
38	76/99	M	42	26	1	++	S PP	1,71	96	O	Artériopat.RD Neuropathie	Abcès prost.Tabac
39	75/289	F	29	4	2	++	ES (Permis de cond.)	1,59	48	M		Col.néphrétiques Fibromes utérins
40	71/981	M	23	6	6	0	Stress , S PP	1,77	68	N		
41	69/1044	F	16	15	4	0	Amaigrissement S PP	1,56	50	N	Obstétricales	
42	75/1141	M	29	2	2	++	ES (Permis)	1,73	74	N		Ethyl.Tabagisme
43	75/1324	M	44	9	2	0	ES	1,72	85	O	Inf.urinaire	Col.néphrétiques Ethyl. Tabac
44	74/505	F	23	10	5	++	ES, grossesse	1,66	62	N	Obstétricales	
45	71/1306	M	28	13	6	+	S PP, Asthénie Amaigrissement	1,68	68	N	RD, Insuff.rénale	Tub. Néphrectomie ulcère gast.
46	75/1341	F	46	2	2	0	Curetage	1,54	71	O	Inf. urinaire Artériopathie	
47	73/533	M	29	5	4	0	ES + S PP	1,76	71 max80	ON		
48	76/1211	M	29	2	2	+	ES	1,73	66	N		
49	72/874	M	26	5	5	?	ES	1,75	78	O		Ethyl.Tabagisme
50	76/499	M	33	1	1	?	ES	1,70	82	O		Col.néphrétiques HTA
51	75/423	F	54	13	2	++	Asthénie	1,64	60 max87	ON		Eczéma, ictères névrose, phlébites
52	72/1180	M	35	12	5	0	ES	1,69	76	O		Ictère en Algérie
53	74/966	M	39	7	3	0	ES	1,68	67	N		Pancréatite opérée Délire bronch.chr.
54	74/966	F	62	3	3	0	Asthénie, S PP	1,55	95	O	Inf. urinaire Cataracte HTA	HTA
55	71/1172	F	53	7	6	0	Prurit vulvaire	1,57	51	N	Artério-neuropa Inf.urinaire	Hystérectomie + H. hormonal, anxiété
56	75/520	M	55	3	2	0	ES (Permis poids ld)	1,72	61	N		Gastrectomie Ulcère Ethyl.tabagisme
57	75/751	M	33	6	2	0	ES	1,67	68	N	Neuropathie	Ethylisme
58	73/1209	M	30	4	4	++	HTA	1,78	86	O		Ethylisme
59	69/1047	F	37	9	4	0	Accident de la cir.	1,55	76	O	HTA Inf. urinaire	
60	76/1098	M	54	2	1	0	ES	1,73	83	O		Tabagisme
61	71/1373	M	42	6	6	0	ES	1,61	59 max.70	ON		Ulcère gastrique
62	76/562	M	40	1	1	0	HTA	1,71	63	N		HTA, psoriasis Tabagisme
63	75/1082	F	36	2	2	++	Douleurs des MS	1,63	50	M		Goitre euthyr. Tétanie, névrose
64	76/152	M	38	1	1	++	Cystite	1,78	84 max96	O		Ethyl.Tabagisme
65	73/1347	F	36	13	4	0	Accident de la cir.	1,57	108	O	Obstétricales	Goitre
66	75/650	F	26	2	2	++	Contraception orale	1,73	57	N	Obstétricales	
67	75/621	M	18	2	2	++	ES	1,83	73	N	Inf. urinaire	
68	77/227	M	53	1,5	1	++	Angine	1,65	72 max78	O		Diverticulose cc.
69	77/28	M	43	1	0,5	0	Hyperparathyr.	1,60	60	N		Hyperparathyr. opérée
70	77/134	M	37	1	1	++	ES	1,67	76	O		
71	77/816	M	33	1,5	0,25	0	ES	1,70	53 max63	M		Ulcère gast. Tabagisme
72	76/125	M	14	2 ans	1 an	++	S polyuropolydipique Amaigrissement	1,76	70	N		

Cas	BIOLOGIE				TRAITEMENT						INSULINE ancienneté	
	Gly à j.	Lipides	Uricémie	Cétose	Initial	Résultats	Intermédiaire	Résultats	Actuel	Résultats	Maladie	Insulinémies
1	3,5	+	0	+			R + 2 S + 2 B	B	Idem	B		
2	3,20	0	0	0	R + 1 S + 2 B	B	R + 3 S + 3 B	B	Idem	non équil. depuis 1an	5 ans	1 an
3	3 g	+	+	+	?	?	R + 3 S + 2 B	B	R + 3S + 3B	B		
4	1,40	0	?	+	Régime	B	Régime	B	Régime	B		
5	2,25	0	?	0	R + 2 B + 3 S	B	R + 2 S	B	Ins. 25 U	B	2 ans	2 ans
6	2,50	+	+	+	R + 1 S	B	R + 3 B + 2 S	B	R + 1S + 1B	B		
7	2,80	0	+	+	R + 2 S + 2 B	B	R + 2 S + 3 B	B	Idem	B		
8	2,24	+	?	0	R + S	non équil.	R + 3 B	B	R + 3B + 2S	non équil. depuis 1an	11 ans	4 ans
9	1,55	0	0	0	R + S	B	R + 3 B	B	Ins. 10 U	B	7 ans	3 mois
10	2,80	0	0	0	pas de Traitement	B	R + 2 S	B	Idem	B		
11	2,25	+	?	0			R + 2 S	B	R + 2B + 1S	B		
12	2,40	0	0	0	R + S	B	R + 2 S	B	R + 3S + 2B	B		
13	1,96	+	0	0			R + 2 B	B	R + 2S	B		
14	4,25	+	+	0	R + 2 B	B	R + 3 B + 1 S	B	Idem	B		
15	1,15	+	0	0	Régime	B	Régime	B	Régime	B		
16	1,00	0	0	0	R + B	B	pas de Traitement	B	pas de Trait.	B		
17	1,80	+	0	+	R + B + S	B	R + 3 B + 3 S	B	R + 2S + 3B	B	2 épisodes d'Ins	
18	3,40	+	?	0	pas de Traitement	B	R + 3 B + 3 S	B	R + 1B + 1S	B		
19	2,80	+	+	+	R + 2 S	B	R + 2 B	B	R + 1B	B		
20	1,0	0	?	0			Régime	B	Régime	B		
21	1,20	0	0	0			Régime	B	Régime	B		
22	3,80	+	0	+	R + 3 B + 3 S	B	R + 2 S	B	Idem	B		
23	3,40	+	0	+	R + 1 S + 1 B	B	R + 3 B + 3 S	B	R + 3B + 3S	non équil dep.env.3m	9 ans	1 an
24	1,45	+	+	0	pas de Traitement	B	R + 3 B + 3 S	B	R + 2B + 2S	B		
25	1,60	0	0	+			R + 1 S	B	R + 2B + 1S	B		
26	1,30	0	+	0	pas de Traitement	B	R + 1 S	B	Idem	B		
27	3,50	0	+	0			R + 2 B + 2 S	B	Idem	B		
28	2,17	0	?	+	R + 2 S + 2 B	B	Idem	B	Idem	non équil. dep.1 an	9 ans	1 an
29	2,90	0	?	0			R + 2 B + 1 S	B	Idem	B		
30	1,50	+	?	0	R + 1 S	B	R + 1 B	B	R + 2 B	B		
31	3,12	0	0	+	Régime	B	R + 3 S + 3 B	B	Idem	B		
32	2,33	+	?	+	R + 2 S + 2 B	non équil.	R + 3 S + 3 B	B	Idem	non équil. dep.env.1an	8 ans	2 ans
33	1,75	0	+	0	R + S	B	R + 3 B + 3 S	B	R + 3B	B	1 épisode d'Ins.	
34	1,80	0	0	0	R + 2 S	B	R + 2 B + 2 S	B	Ins. 17 U	B	13 ans	3 ans
35	2,80	+	0	+	pas de Traitement	B	R + 1 S	B	Régime	B		
36	3,30	0	0	+			R + 3 S + 3 B	B	Idem	B		
37	2,52	0	?	0	Régime	B	R + 1 S	B	R + 1S	B		

38	1,40	+	0	0	Régime	B	R + 3 B + 2 S	B	Idem	B		
39	1,20	+	?	0	Pas de Traitement	B	R + 3 S	B	R + 2S	B		
40	1,43	0	?	+	R + 4 BS	B	R + 3 S + 2 B	B	Ins. 42 U	B	4 ans	4 ans
41	2,30	0	?	+	Insuline interm. R + HO	Bon	Idem + Insulino T intermittente	B	Idem	B		
42	2,35	+	+	0			R + 3 S + 3 B	B	Idem	B		
43	2,50	+	+	0	R + 1 B	B	R + 3 B	B	Idem	B		
44	1,25	+	0	+	pas de Traitement	B	R + S	B	R + 3S	B	Grossesse + ins.	
45	2,09	+	+	0	R + 3 S + 3 B	B	R + 3 B	B	R + 3B + 2S	B		
46	2,65	0	0	+			R + 3 B	B	Idem	B		
47	1,75	0	0	0	R + 3 B	B	R + 2 B	B	R + 2B	B		
48	2,00	0	?	0	pas de Traitement	B	R + 1 S	B	Ins. 48 U	B	1 an	1 an
49	2,05	+	+	0			Régime	mal suivi	Ins. 20 U	B	4 ans	1 an
50	2,50	+	+	0			R + 2 B	B	R + 2 B	non équil.		
51	1,00	0	?	0	R + 3 S	B	R + 2 S	B	Idem	B		
52	2,52	+	0	0	R + 1 S	B	R + 2 S	B	R + 3S	non équil.		
53	1,07	+	0	0	R + 2 B	B	R + 3 B	B	Idem	B		
54	4,10	+	+	+			R + 3 B + 2S	B	Idem	B		
55	1,88	0	?	0	R + 1 S	B	R + 2 S	B	R + 1B + 2S	B		
56	1,20	+	0	0	pas de Traitement	B	pas de Traitement	B	pas de Trait.	B		
57	3,25	0	0	+	Régime	B	R + 3 B	B	R + 2 B	B		
58	1,00	0	+	0			Régime	B	pas de Trait.	B		
59	3,10	0	0	0	R + 3 S + 3 B	B	R + 1 S + 2 B	B	R + 3S + 3B	B		
60	2,00	0	+	0	pas de Traitement	B	R + 2 B	B	Idem	B		
61	2,30	0	0	+	Régime	B	R + 3 B + 2 S	B	Ins. 30 U	B	3 ans	18 mois
62	1,11	0	0	0			Régime	B	Régime	B		
63	1,00	0	?	0			Régime	B	R + 1 S	B		
64	1,96	+	0	0			R + 3 B + 1 S	B	R + 3B	B		
65	2,25	0	0	0	pas de Traitement		R + 3 B + 2 S	B	R + 3B + 2S	non équil. dep.1 an	12 ans	3 ans
66	1,78	0	0	0			Régime	B	Ins. 22 U	B	1 an	6 mois
67	1,00	0	0	0			Régime	B	Régime	B		
68	1,22	0	+	0			R + 1 B	B	Régime	B		
69	2,33	0	+	0			pas de Traitement	B	pas de Trait.	B		
70	3,00	0	+	0			R + B	B	R + 3B	B		
71	1,52	0	0	0			R + 2 B S	B	R + 1S	B		
72	3,40	0	+	+	Insuline 3 mois	B	Régime	B	Régime	B	Ins.T.provisoir au début de la maladie	

RESULTATS

Etude générale des observations

Nous allons d'abord exposer les résultats pour l'ensemble de la population étudiée.

Puis nous essaierons de déterminer quels sont les facteurs qui précipitent le passage du stade I au stade II.

I - L'hérédité

1 - L'ensemble des malades non insulinoprives

On retrouve des antécédents héréditaires de diabète chez 43 % des sujets.

Pour 6 % des malades, ces antécédents sont inconnus.

L'hérédité se subdivise en :

Hérédité directe unilatérale 31 % + +

Hérédité directe bilatérale 5 % + + +

Hérédité collatérale 7 % +

HEREDITE	HOMMES	FEMMES
Absente	56 %	47 %
+	5 %	10 %
++	32 %	31 %
+++	2 %	6 %
Inconnue	5 %	6 %

2 - Les malades de type II

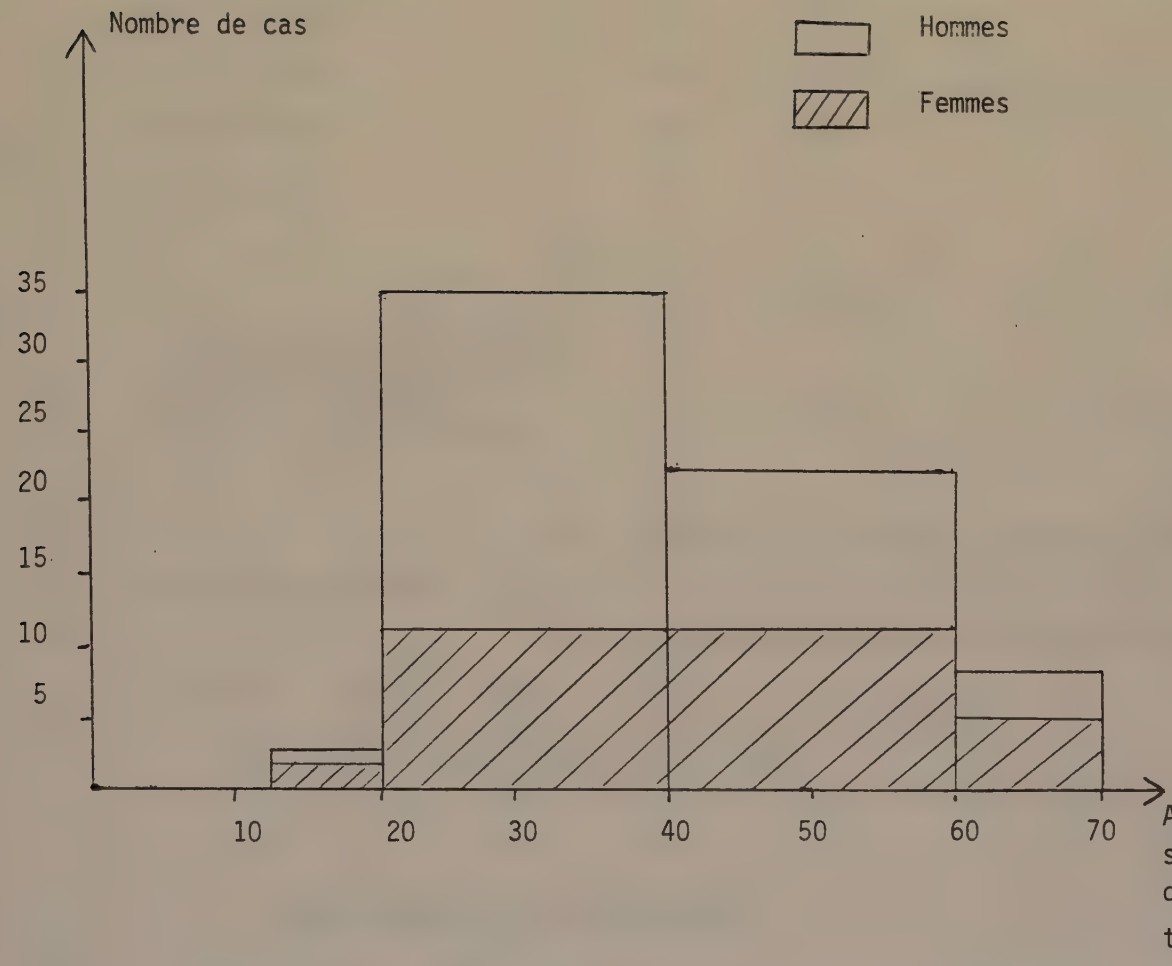
HEREDITE	HOMMES	FEMMES
Absente	43 %	43 %
+	14 %	14 %
++	29 %	29 %
+++	0 %	0 %
Inconnue	14 %	14 %

Chez nos 14 malades insulinoprives, 43 % ont un ou plusieurs parents diabétiques

Hérédité directe unilatérale 29 %

Hérédité directe bilatérale 0 %

Hérédité collatérale 14 %



Répartition des sujets en fonction de l'âge de découverte de la maladie et du sexe

II - Le sexe

	HOMMES		FEMMES		
Avant 20 ans	2	50 %	2	50 %	4
20 à 40 ans	25	69 %	11	31 %	36
40 à 60 ans	12	50 %	12	50 %	24
Après 60 ans	2	25 %	6	75 %	8
Tableau de la répartition des malades en fonction du sexe et de l'âge de découverte de la maladie	41	57 %	31	43 %	72

Pour l'ensemble de l'étude, nous avons donc une majorité masculine.

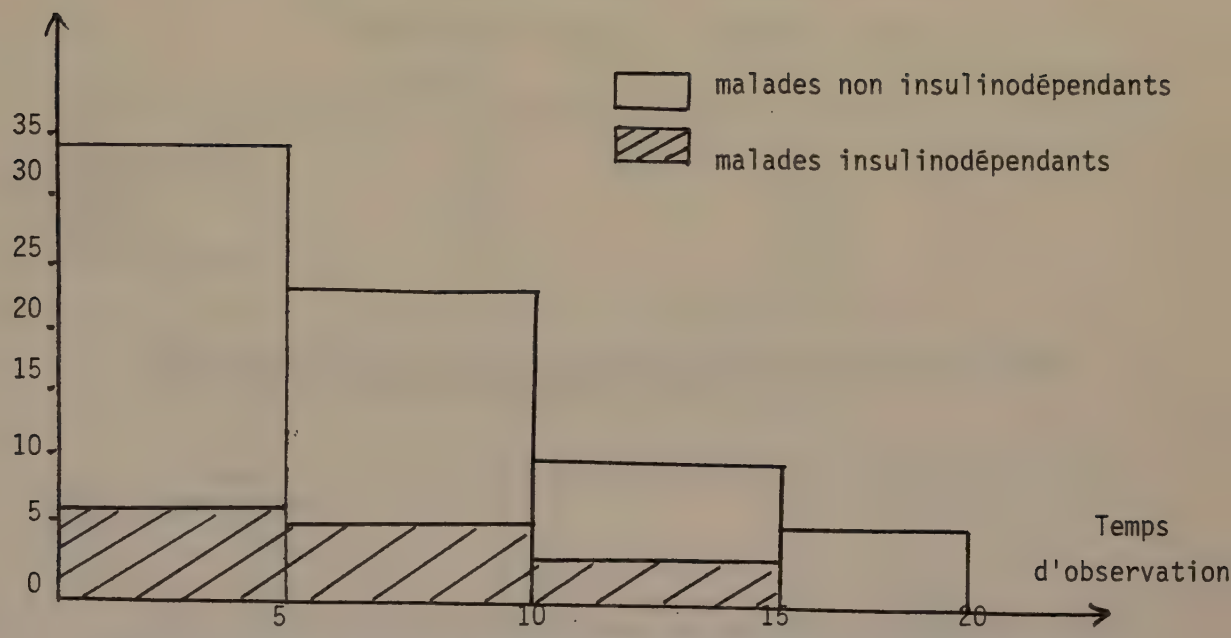
Selon l'âge d'apparition, les proportions sont modifiées : majorité masculine avant 40 ans
égalité des deux sexes entre 40 et 60 ans
majorité de femmes après 60 ans

III - L'âge d'apparition de la maladie

- 4 malades sur 72, soit 5 % ont vu apparaître leur maladie avant 20 ans
- 36 malades sur 72, soit 50 % , entre 20 et 40 ans
- 24 malades sur 72, soit 33 %, entre 40 et 60 ans
- 8 malades sur 72, soit 12 % après 60 ans

Donc, la moitié de nos malades ont été découverts entre 20 et 40 ans.

IV - L'ancienneté de la maladie



Répartition des malades en fonction de l'ancienneté de leur maladie

- 34 malades sont connus depuis 0 à 5 ans
  6 d'entre eux, soit 18 % sont devenus insulino-dépendants
- 23 malades sont connus depuis 6 à 10 ans
  5 d'entre eux, soit 22 % sont devenus insulinodépendants
- 10 malades sont connus depuis 11 à 15 ans
  3 d'entre eux, soit 30 % sont devenus insulinodépendants
- 5 malades sont connus depuis plus de 15 ans
  aucun d'entre eux n'est devenu insulinodépendant.

V - L'obésité

	Ensemble des sujets Stade I	Diabètes II
Poids normal	33 %	41 %
Obèses	48 %	28 %
Maigres	12 %	28 %
Anciens obèses	7 %	13 %

Tableau comparatif du poids des malades encore sous traitement oral et des malades devenus insulinodépendants

Il nous a paru également intéressant de comparer le poids des hommes et des femmes

	Ensemble des femmes I	Femmes II	Ensemble des hommes I	Hommes II
Poids normal	24 %	29 %	39 %	43 %
Obèses	52 %	57 %	46 %	14 %
Maigres	17 %	14 %	7,5 %	14 %
Anciens obèses:	7 %	0 %	7,5 %	29 %

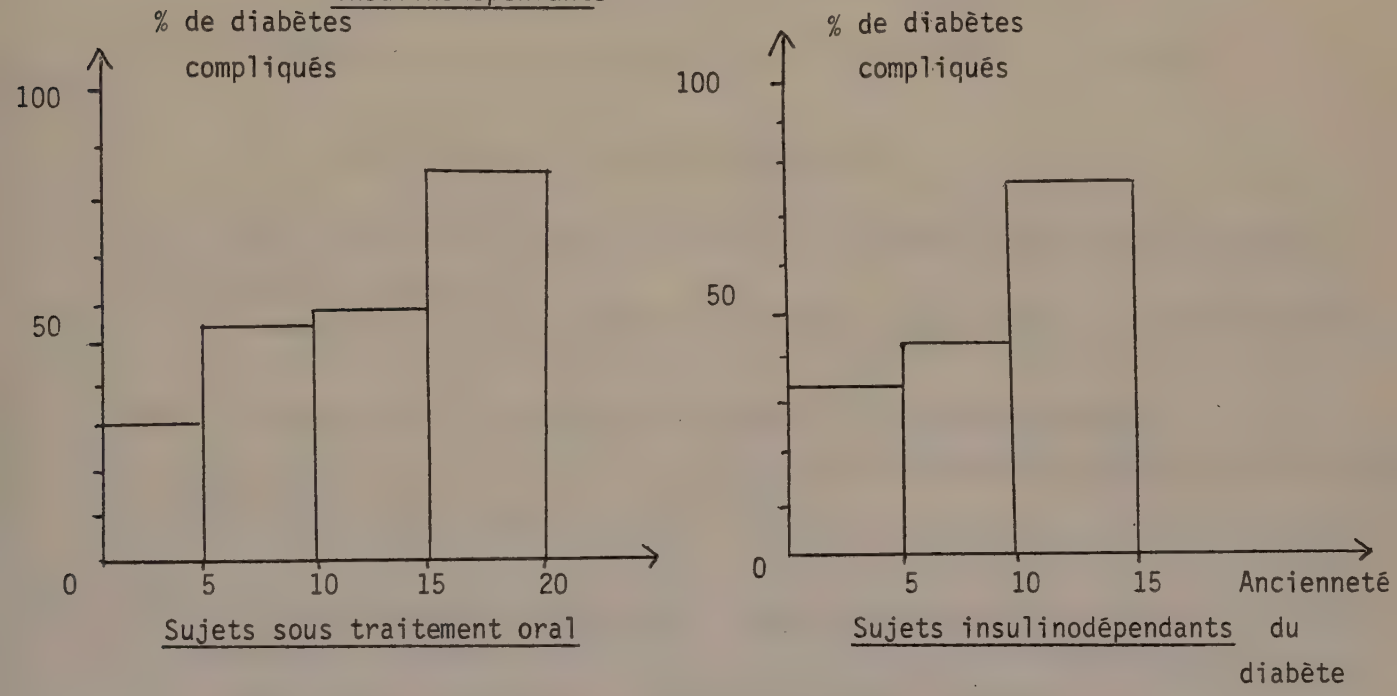
VI - Les complications

Tableau des complications chez les malades encore sous traitement oral

	Ensemble des malades		Femmes	Hommes
Vasculaires	22		14	8
Macro angiopathie	8	31% (11%)	4	4
Micro angiopathie	14	(20%)	10	4
Neurologiques	9	13 %	5	4
Infectieuses	20	28 %	18	2
Cataracte	3	4 %	3	0
Obstétricales	6	8 %	6	

	Malades insulinoprives	
Vasculaires		
Macro	1	14 %
Micro	1	
Infectieuses	4	28 %
Neurologiques	0	0
Cataracte	1	7 %
Obstétricales	3	21 %

Tableau des complications chez les malades devenus insulinodépendants



Complication du diabète en fonction de l'ancienneté de la maladie

VII - Les perturbations biologiques diverses

1 - Les troubles lipidiques

Tous les malades ont eu un bilan lipidique.
On retrouve une perturbation quelconque du bilan lipidique dans 41 % des cas (30 cas).

Lipides totaux supérieurs à 8 g/l : 10 % des cas
Cholestérol supérieur à 2,5 g/l : 23 % des cas
Triglycérides sup. à 2 g/l : 8 % des cas

2 - L'hyperuricémie

L'uricémie a été trouvée supérieure à 60 mg/l dans 50 % des cas

3 - La présence d'acétone dans les urines

Elle a été décelée dans 22 cas (30 %), de façon transitoire, au cours de l'évolution de la maladie.

5 sujets qui avaient présenté une acétonurie sont devenus insulinodépendants.

Donc :.5 sujets sur 22 (soit 23 %) sont devenus insulinodépendants.
.9 sujets sur 50 (soit 18 %) sont devenus insulinodépendants sans jamais avoir présenté d'acétonurie au cours de leur maladie.

VIII - L'évolution de la maladie sous l'angle thérapeutique

Nous allons supposer que la maladie évolue en 3 Phases
- la phase initiale : moment où le diagnostic a été fait
- la phase intermédiaire : que nous situons lors des dosages d'insulinémie
- la phase décompensée : lors du passage à l'insulinodépendance.

1 - La phase initiale

Comme nous l'avons dit, la phase initiale se confond, dans 29 cas avec la phase intermédiaire. Cette phase dure de 0 à 25 ans (en moyenne : 3 ans 8 mois).

13 malades n'onteu aucun traitement
15 " sont uniquement au régime hypoglucidique
10 " sont au régime + des biguanides (en moyenne : 1,8 cp)
10 " sont au régime + des sulfamides (en moyenne : 1,5 cp)
24 " sont au régime + une association de biguanides et de sulfamides (en moyenne : 2,1 cp de biguanides + 1,9 cp de sulfamides)

2 ont reçu de l'insuline de façon temporaire au début de leur maladie ;

2 - La phase intermédiaire

Sa durée varie de 3 mois à x années puisqu'elle s'étend en pratique des dosages d'insulinémie jusqu'à l'apparition de l'insulinodépendance.

Après les dosages d'insulinémie et le bilan hospitalier nous avons :
- 3 malades sans traitement
- 11 malades au régime hypoglucidique
- 15 malades au régime associé aux biguanides (en moyenne : 2,2 comprimés).
- 14 malades au régime associé aux sulfamides (en moyenne : 1,7 comprimés).
- 28 malades sont au régime associé à des biguanides et des sulfamides (en moyenne : 2,6 comprimés de biguanides et 2,2 comprimés de sulfamides)

3 - Actuellement

Certains malades (14) ont atteint le stade insulino-dépendant 3 mois à 4 ans après les dosages d'insulinémie.

Les autres sont encore soit au régime, soit au régime associé aux hypoglycémiants oraux avec un recul par rapport aux épreuves HGPO - insulinémie, qui va de quelques mois à 6 ans.

- 4 malades sont sans traitement
- 9 malades sont au régime seul
- 13 malades sont traités par le régime et les biguanides (en moyenne : 2,4 comprimés)
- 12 malades sont traités par le régime et les sulfamides (en moyenne : 1,8 comprimés)
- 24 malades reçoivent des biguanides et des sulfamides en plus d'un régime restreint en hydrates de carbone(en moyenne : 2,4 comprimés de biguanides; 2 comprimés de sulfamides)

Parmi ces 24 malades, 6 sont très mal équilibrés et peuvent être considérés comme insulinoprivés bien qu'ils ne soient pas traités par l'insuline (le traitement oral a fait la preuve de son inefficacité).

- 8 malades sont traités définitivement par l'insuline

(- 3 malades, traités le plus souvent par le régime associé aux biguanides et sulfamides ont reçu et reçoivent de l'insuline transitoirement à l'occasion d'une grossesse, d'une intervention chirurgicale, d'une maladie infectieuse).

Donc globalement, l'évolution de la maladie se fait vers une aggravation progressive :

Au départ, 13 malades ne nécessitaient pas de traitement; ils ne sont plus que 4 actuellement. 15 étaient au régime seul; ils ne sont plus que 9.

Le nombre des malades soumis au régime associé à 1 ou plusieurs hypoglycémiants oraux est passé de 44 à 57 puis 49.

En fait, il faut nuancer le fait que 13 malades étaient sans traitement au départ : il semble bien souvent que ces sujets ont eu des hypoglycémiants pendant quelques semaines et ont ensuite négligé tout traitement pendant des mois, voire des années.

En résumé :

. 39 sujets ont un diabète à peu près stable, soit sans traitement, soit avec le régime associé ou non aux hypoglycémiants oraux.

Parmi eux, 5 obèses ont perdu du poids avec le régime amaigrissant.

3 d'entre eux ont reçu de l'insuline de façon transitoire.

. 11 sujets ont pu diminuer l'importance de leur traitement. Parmi eux, 4 obèses ont bénéficié de la cure d'amaigrissement.

Un jeune traité d'emblée par l'insuline a pu cesser toute hormonothérapie au bout de 4 mois, ceci depuis presque 2 ans.

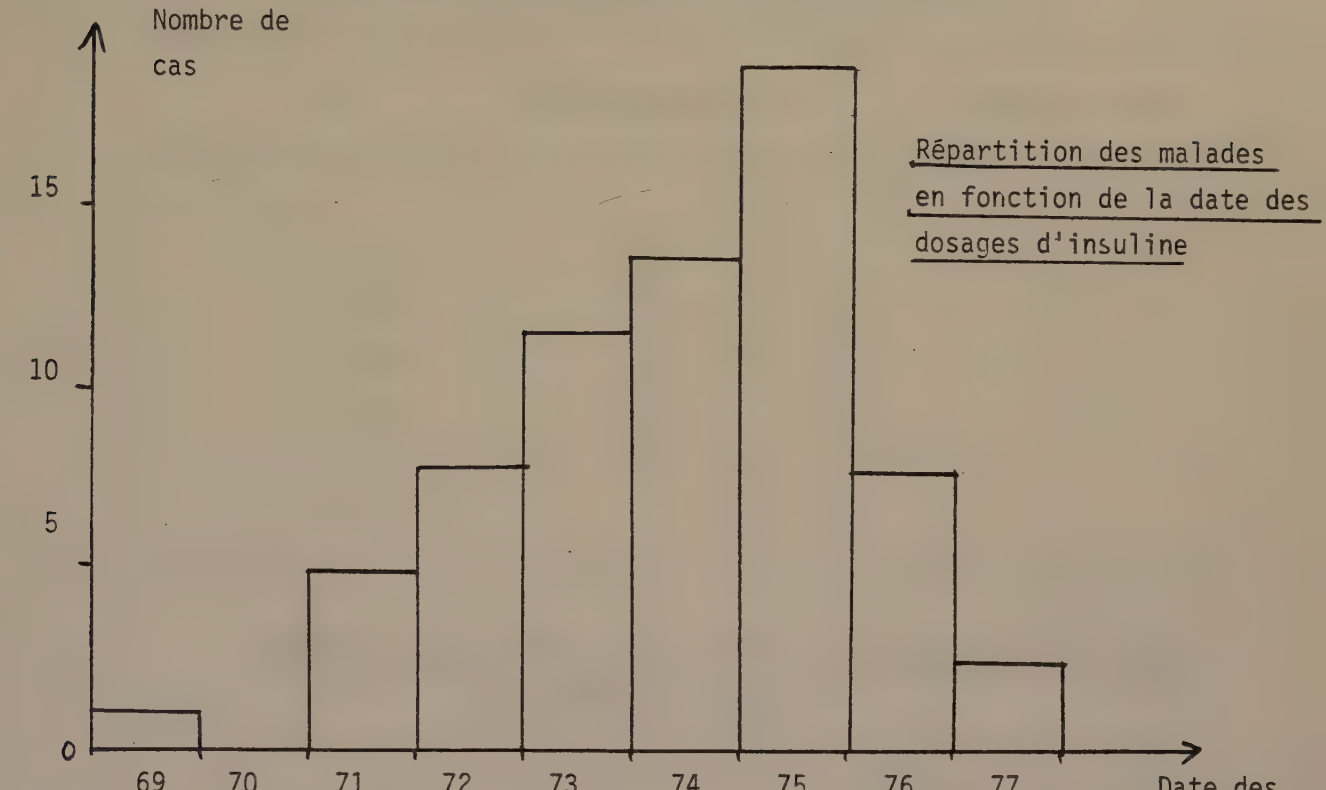
. 10 sujets sont obligés d'augmenter progressivement leurs doses d'hypoglycémiants oraux pour maintenir un équilibre hydrocarboné satisfaisant.

. 8 sujets ont du recourir à l'insuline.

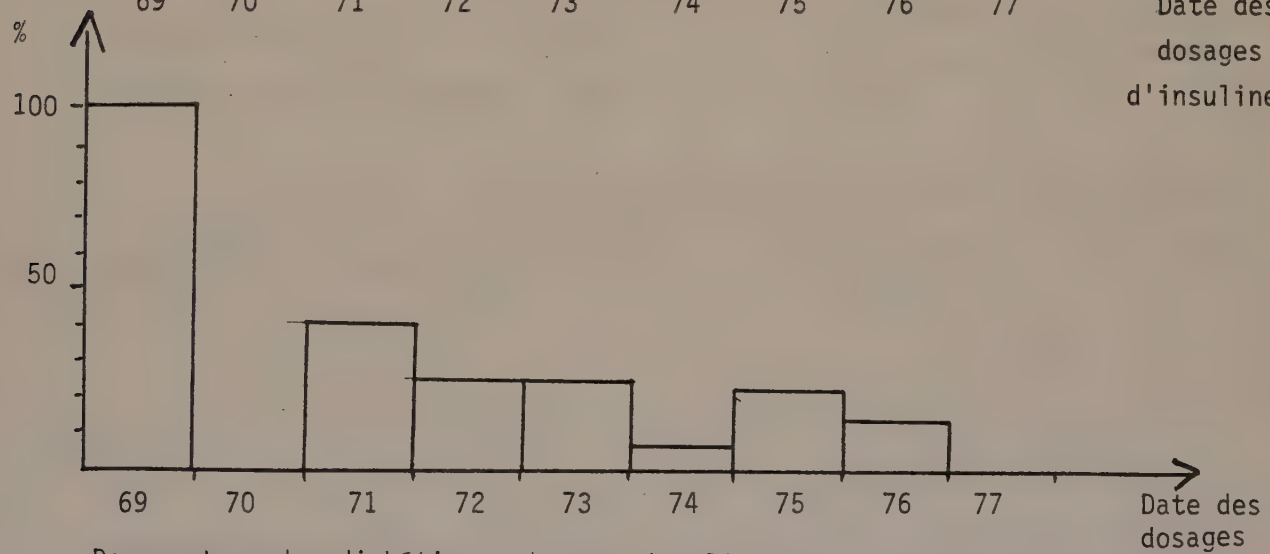
L'un d'entre eux (une femme) avait reçu de l'insuline de façon transitoire quelques mois avant l'insulinothérapie définitive (à l'occasion d'une maladie infectieuse).

Tous sauf un ont manifesté l'inefficacité du traitement oral par un amaigrissement (qui va de 6 à 14 kg)

IX Devenir des diabétiques à partir des dosages d'insulinémie



Répartition des malades en fonction de la date des dosages d'insuline



Pourcentage des diabétiques devenus insulinoprivés par rapport au nombre de diabétiques hypoinsulinique pour chaque année

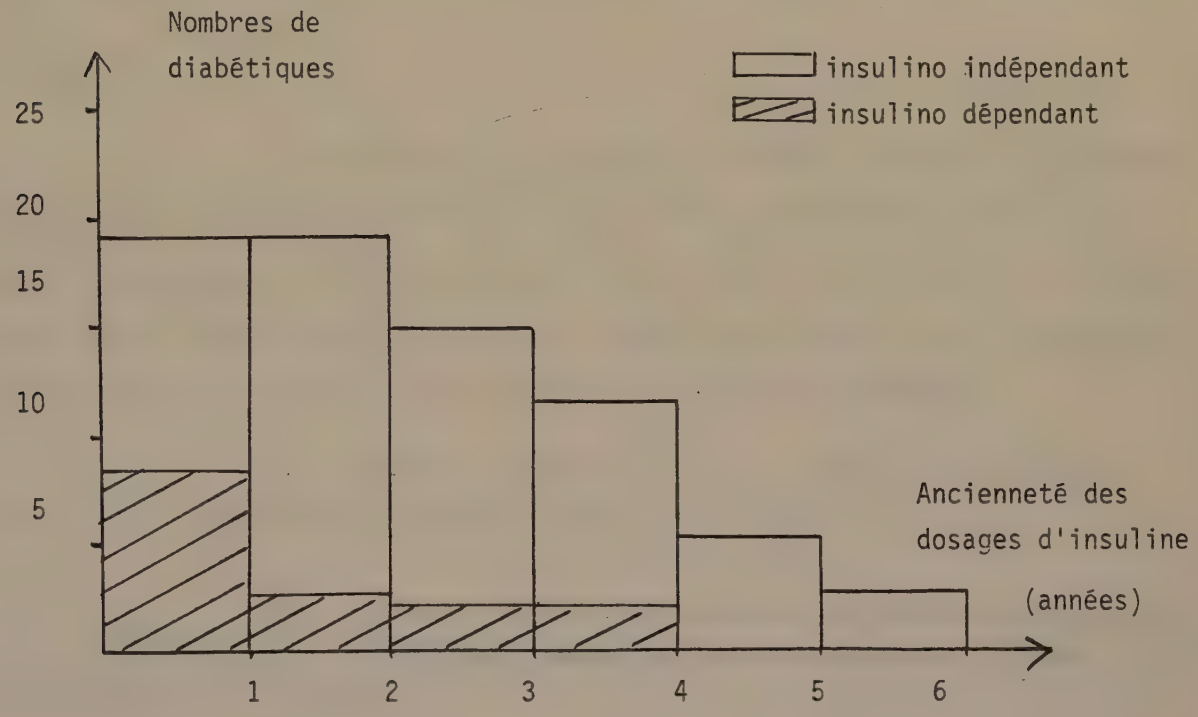
	Non insulinoprives	Insulinoprivés
- de 1 an	11	7
1 à 2 ans	15	3
2 à 3 ans	13	2
3 à 4 ans	9	2
4 à 5 ans	5	
5 à 6 ans	3	
6 à 7 ans		

Tableau de répartition des malades en fonction de l'ancienneté des dosages d'insuline

Comme nous l'avons dit précédemment (chapitre matériel et méthodes), nos diabétiques ont eu leur épreuve d'hyperglycémie provoquée per os à des moments divers de leur maladie.

IL est assez étonnant de constater que 29 d'entre eux présentent une défaillance de leur insulino-secrétion dès le début de leur maladie (du moins dès que le diagnostic a été posé).

Il est intéressant de savoir combien de temps après la découverte de l'hypoinsulinisme, s'effectuait le passage du type I au type II.



Répartiton des diabétiques en fonction du recul par rapport aux dosages d'insuline

	20 à 40 ans	40 à 60 ans
1 an	6	1
1 à 2 ans	1	2
2 à 3 ans	2	-
3 à 4 ans	1	1
4 à 5 ans	-	-
5 à 6 ans	-	-
	10	4

Tableau de la répartition des diabétiques devenus insulino-dépendants en fonction de l'âge de découverte du diabète et de l'ancienneté des dosages d'insuline.

X - Cas des deux jeunes diabétiques insulinodépendants d'emblée, et secondairement en rémission

Cas n° 41

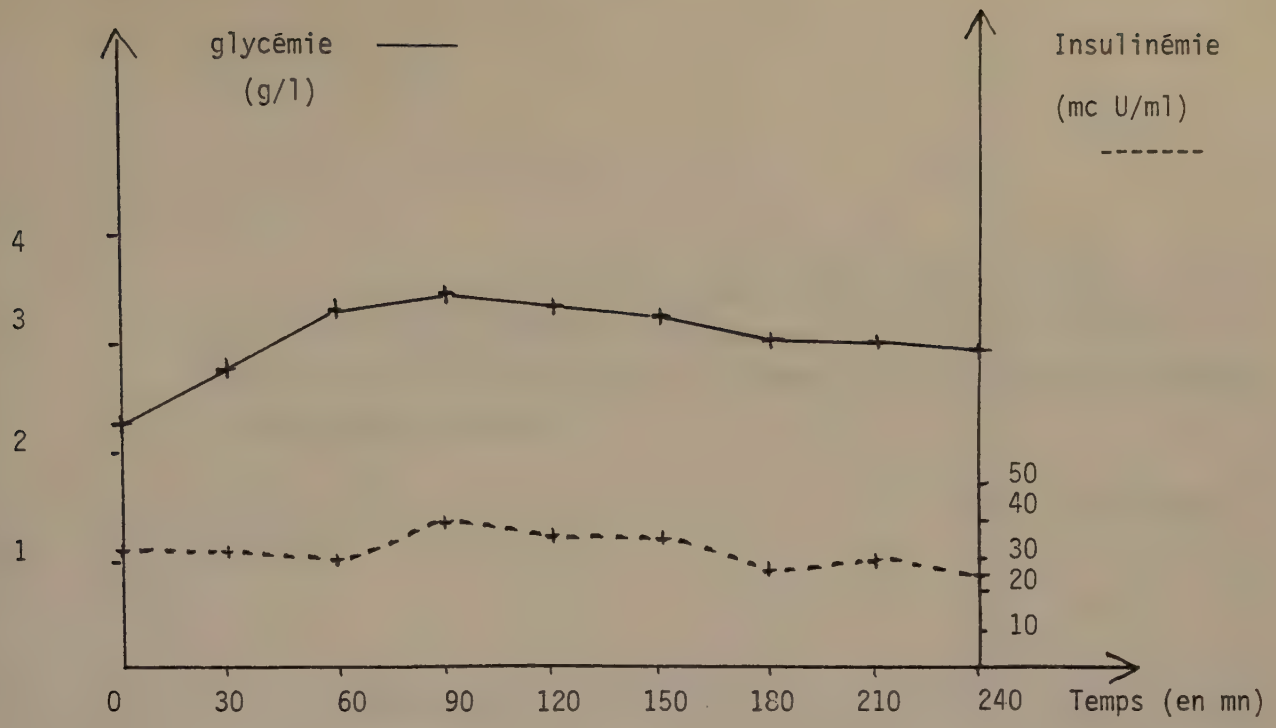
Jeune femme de 31 ans, dont le diabète, découvert à 16 ans à l'occasion d'un syndrôme polyurpolydipsiqueavec amaigrissement de 5 kg, insulinodépendant au départ, évolue avec des alternances de périodes de rémissions (le régime et les hypoglycémiants oraux suffisent à équilibrer la maladie, alors que l'insuline même à très faible dose provoque des malaises hypoglycémiques) et de périodes où l'insulinothérapie se révèle nécessaire.

Les rémissions durent de quelques semaines à 1 ou même 2 ans. Elles étaient plus longues au début de la maladie.

Les périodes d'insulino-dépendance correspondent à des situations physiologiques particulières (grossesse) ou pathologiques (grippe, contraception orale, avortement...)

L'épreuve d'HGBO-insulinémie n'a pu être pratiquée qu'il y a 4 ans, après 11 ans d'évolution de la maladie.

On observe une courbe d'insulinémies pratiquement plate, mais à un niveau de base assez élevé (35 micro U/ml.)



HGPO - insulinémie 1973 cas n° 41

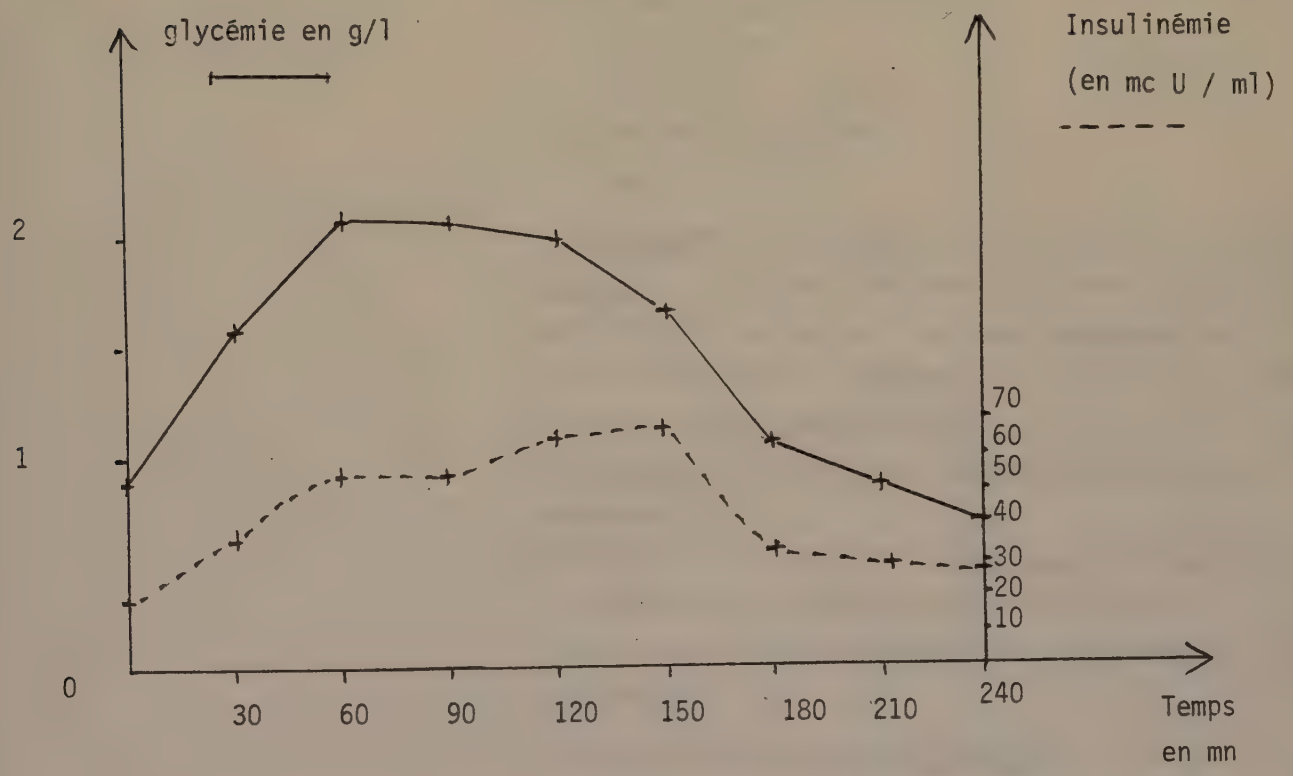
Actuellement, après 15 ans d'évolution, la malade reçoit toujours de l'insuline de façon intermittente (4 à 10 unités d'Insuline ordinaire associée à 4 à 10 unités d'insuline-protamine - zinc).

Mais les périodes de rémissions paraissent de plus en plus courtes.

Cas n° 72

Jeune garçon de 17 ans, dont le diabète, découvert il y a 2 ans à l'occasion d'un syndrôme polyuro-polydipsique avec amaigrissement, traité initialement par l'insuline pendant 4 mois, est actuellement équilibré par le régime hypoglucidique seul et ceci depuis 1 an et 8 mois.

Les dosages d'insuline n'ont pu être pratiqués avant la mise en route de l'insulinothérapie. Cependant, ils montrent, plusieurs mois après l'arrêt de la thérapeutique hormonale, une réponse insulinique d'assez bonne qualité.



HGPO - insulinémie décembre 1976

Cas n° 72

Résumé

Nous avons étudié 72 malades dont les caractères sont :

- Hérédité : présente dans 43 % des cas
- Sexe : prédominance masculine (57 %)
- Age d'apparition de la maladie :
  5 % avant 20 ans
  50 % entre 20 et 40 ans
  33 % entre 40 et 60 ans
  12 % après 60 ans.
- l'ancienneté de la maladie : quelques mois à 26 ans
- l'obésité : elle est présente (ou a été) dans 55 % des cas chez les sujets non insulinodépendants.
  Elle est (ou a été) présente dans 41% des cas chez les sujets insulinodépendants
- Thérapeutique : 14 malades sont devenus insulino-dépendants.
  39 sujets ont un diabète stable sous traitement oral
  11 sujets ont un diabète de gravité diminuée
  4 sujets sont obligés de majorer régulièrement leur traitement.
- L'ancienneté des dosages d'insuline

L'insulinodépendance survient dans la moitié des cas moins de 1 an après les dosages d'insuline plasmatique.

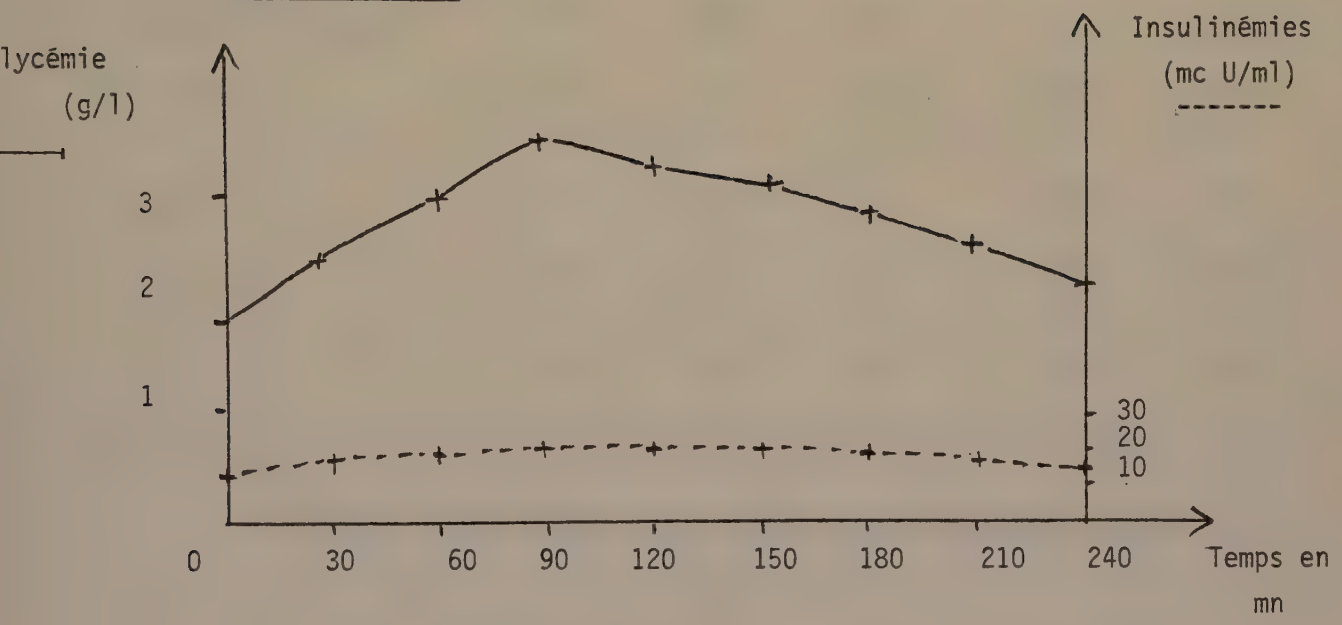
- Les deux jeunes diabétiques insulinodépendants d'emblée, en rémission secondaire.

. L'observation n° 41 se comporte comme un diabète de l'adulte très fragile.

. L'observation n° 72 se comporte aussi comme un diabète de l'adulte avec début acido-cétosique accidentel.

Etude des courbes d'hyperglycémie provoquée per os avec dosages d'insulinémie

I - Courbe générale



1 - Donc courbe glycémique typiquement diabétique avec une glycémie de départ autour de 2g/l et une glycémie maximum à 3g25, le retour à la glycémie de base n'est pas encore survenu à la 4e heure.

L'insulinémie est de type diabète II : la courbe reste pratiquement plate, sans pic insulinique correspondant au pic glycémique; l'insulinémie maximum moyenne ne dépasse pas 21 mc ^{U} /ml

2 - Nous avons étudié le rapport I/G qui reflète mieux la capacité d'insulino secrétion en fonction de la glycémie (tableau 1) (Rapport $\frac{\text{Insulinémie}}{\text{Glycémie}}$)

. Si nous comparons avec une étude de Leng Lévy (41) sur des sujets normaux, nous remarquons que ce rapport I/G est très faible et ne bouge pas tout au long de l'épreuve (normalement il est assez élevé 31,5 et a une évolution ascendante 57,8) (tableau 2)

Tableau 1 - Rapport I/G sur la totalité de l'effectif

Temps (en mn)	0	60	120	180	240
Insulinémies Moyennes (mc U/ml)	10,7	18,6	20,5	19	15,1
Ecart-type	± (6,5)	(8,8)	(10,2)	(10,3)	(8,2)
Glycémies Moyennes (g/l)	1,78	3,03	3,26	2,81	2,25
Ecart-type	± (0,78)	(1,02)	(1,13)	(1,05)	(0,92)
I/G	6,01	6,15	6,28	6,74	6,71

Tableau 2 - Comparaison avec une étude sur des sujets normaux

Leng-Levy (41)

Temps (en mn)	0	30	60	90	120	150	180
Insulinémies moyennes (mc U/ml)	26,7	74,1	65,9	45	41,2	30,6	38,4
Ecart-type	± (4)	(12,3)	(15)	(5,3)	(7,2)	(4,5)	(7,1)
glycémies moyennes (g/l)	0,85	1,28	1,25	1,08	0,93	0,84	0,78
Ecart-type	±(0,03)	(0,05)	(0,05)	(0,04)	(0,04)	(0,04)	(0,04)
I/G	31,5	57,8	52,8	41,7	44,8	36,4	49,2

Notre étude se rapproche de celle des diabètes consomptifs où le rapport I/G est très abaissé et la courbe plate (7,1 à 12,7)

	0	30	60	90	120	150	180
Insulinémies moyennes	32,1	25,9	48,2	28,6	27,5	39,4	30,8
(écart-type)	± 5	3,6	15	5	5,8	10,4	5,7
GLycémies moyennes	2,70	3,13	3,79	4,02	3,91	3,66	3,42
(écart-type)	±0,24	0,16	0,16	0,18	0,18	0,16	0,17
I/G	11,9	8,3	12,7	7,12	7,1	10,7	9

Tableau 3 Diabètes consomptifs juvéniles(Leng Lévy 41)

Par contre, toujours selon Leng Lévy, chez les diabétiques non consomptifs, le rapport I/G est élevé (38 à 58).

	0	30	60	90	120	150	180
Insulinémie moyenne	60,5	81,8	99,4	118,9	107,6	85,2	79,8
(écart-type)	±10	12	15	20	19	16	16
Glycémie moyenne	1,41	2,14	2,54	2,55	2,44	2,16	1,91
(écart-type)	±0,09	0,15	0,15	0,18	0,20	0,22	0,20
I/G	42,9	38,4	39,1	46,6	44,1	39,6	41,8

Tableau 4 Diabètes non consomptifs obèses (Leng Lévy 41)

DEUIL a également étudié le rapport I/G chez le sujet normal et diabétique (27)

Temps (en mn)	0	30	60	120	180
Insulinémie (mcu /ml)	11 ± 5	67 ±35	52 ±37	40 ±30	11 ± 5
Glycémie (g/l)	1	1,6	1,4	1,2	1
I/G	11	42	37	33	11

Tableau n° 5 Sujet normal Deuil (27)

II - Répartition en fonction de l'âge de début de la maladie

Nous avons réparti nos sujets en 4 groupes d'âge :

- avant 20 ans (tableau 6)
- entre 20 et 40 ans (tableau 7)
- entre 40 et 60 ans (tableau 8)
- après 60 ans (tableau 9)

Nous avons observé que plus le début de la maladie est tardif, plus le rapport I/G est faible.

12 à 15 avant 20 ans
6 à 7 entre 40 et 60 ans
3 à 4 au-delà de 60 ans

Plus le sujet est âgé, plus la défaillance de son insulino-secrétion est accusée.

Tableau 6 : Diabètes découverts avant 20 ans

Temps (en mn)	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U/ml)	18	33	37	22	23
E.Type ±	(15)	(16)	(15)	(8,4)	(3,6)
Glycémies moyennes (g/l)	1,49	2,37	2,55	2,23	1,90
E. Type ±	0,87)	(0,90)	(0,92)	(1,38)	(1,32)
I/G	12,1	14	14,8	9,7	12,1

Tableau 7 Diabètes découverts entre 20 et 40 ans

Temps (en mn)	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U /ml)	10	18,6	20	19	14,7
E. Type ±	5	8,5	11	13	8,5
Glycémies moyennes (g/l)	1,68	2,94	3,13	2,70	2,12
E. Type ±	0,66	0,94	o,99	0,81	0,73
I/G	5,9	6,3	6,3	7	6,9

Diabètes découverts entre 40 et 60 ans Tableau 8

Temps (en mn)	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U/ ml)	12	19	20,7	20,2	15,9
E. Type ±	6,7	7	9,4	8,6	8,2
Glycémies moyennes (g/l)	1,84	3,04	3,35	2,92	2,36
E. Type ±	0,78	1,02	1,25	1,18	1,12
I/G	6,6	6,2	6,2	6,9	6,7

Diabètes découverts après 60 ans Tableau 9

Temps (en mn)	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U/ ml)	6,5	11,9	15,7	13,7	11,3
E. Type ±	3,6	6,4	8,2	8	4,9
Glycémies moyennes (g/l)	2,21	3,69	3,93	3,24	2,71
E. Type ±	1,25	1,13	1,32	1,07	0,96
I/G	2,9	3,2	3,8	4,2	4,2

III - Répartition entre obèses et non obèses

	0	60	120	180	240
Ins. moy. (mc U/ml)	9,5	17	19	16	13
E. Type	± 6,4	± 9,3	±11,3	± 8,6	± 4,5
glyc. moy.(g/l)	1,6	2,8	3	2,5	2
E. Type	± 0,9	± 1	±1,1	± 1	± 1
I/G	5,9	6,1	6,3	6,4	6,5

Tableau 10 Non obèses (notre étude)

	0	30	60	90	120	150	180
Insulinémies	30,8	33	27	29,4	29,6	34,8	25,8
(écart-type)	± 13	3,6	5,3	5,7	5,3	7,8	6,2
glycémies	2,30	2,91	3,54	3,80	3,58	3,28	2,97
(écart-type)	± 0,43	0,28	0,33	0,34	0,35	0,27	0,39
I/G	13,4	11,4	7,6	7,8	8,3	10,6	8,7

Tableau 11 non obèses (Leng Lévy)

	0	60	120	180	240
Ins.Moy. (mcU/ml)	12	20	21	21	17
E. Type	± 6,5	± 8,3	± 9	± 11	± 8,4
Glyc.moy. (g/l)	1,9	3,2	3,5	3,1	2,5
E. Type	± 0,7	± 1	± 1,1	± 0,9	±0,8
I/G	6,3	6,2	6	6,8	6,8

Tableau 12 Obèses (notre étude)

	0	30	60	90	120	150	180
Insulinémies	14,1	21,2	24,5	20,6	17,4	17,2	25,4
(écart-type)	± 4,6	4,4	5,3	5,1	4,1	5,1	5,9
glycémies	1,41	2,18	2,44	2,43	2,34	2,18	1,87
(écart-type)	± 0,13	0,37	0,35	0,38	0,43	0,47	0,44
I/G	10,1	9,7	10	8,5	7,5	7,9	13,6

Tableau 13 Obèses (Leng Lévy)

Nos deux groupes ont donc des insulinémies très voisines bien qu'un peu plus élevées chez les obèses, dont les glycémies sont également un peu plus élevées

Mais le rapport I/G est identique dans les deux groupes.

Nous avons comparé nos résultats avec ceux de Leng Lévy qui obtient des résultats peu différents entre deux groupes de diabétiques non consomptifs à insulinémies basses, obèses et non obèses.

IV - Comparaison du rapport I/G entre le groupe insulinoprive et les autres sujets

	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U/ml)	10	15	18	19	14
Glycémies moyennes (g/l)	2	3,2	3,5	3	2,5
I/G	5	4,7	5,2	6,3	5,6

Groupe insulinoprivé

	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U/ml)	11	19	21	19	15
Glycémies moyennes (g/l)	1,7	3	3,2	2,7	2,2
I/G	6,5	6,3	6,5	7	6,8

Groupe non insulinoprivé

Il existe donc très peu de différence entre les deux groupes

V - Répartition en fonction du sexe

	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U/ml)	12	17	19	19	16
Glycémies moyennes (g/l)	1,96	3,1	3,5	3,1	2,5
I/G	6,1	5,5	5,4	6,1	6,4

Femmes

	0	60	120	180	240
Insulinémies moyennes (mc U/ml)	10	20	21,4	19	14,6
glycémies moyennes (g/l)	1,7	2,97	3,1	2,6	2
I/G	5,8	6,7	6,9	7,3	7,3

Hommes

Là encore les différences sont trop peu accusées pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

VI - Etude du rapport I/G en fonction du traitement actuel

	0	60	120	180	240
Ins. Moyennes (mc U/ml)	8	19	20	14	11
Glyc. Moyennes (g/l)	0,8	2,1	1,8	1,3	0,8
I/G	10	9	11	10	13,7

Malades sans traitement (4 cas)

	0	60	120	180	240
Ins. Moyennes (mc U/ml)	8	22	24	18	17
Glyc. Moyennes (g/l)	1	2,05	2,1	1,8	1,5
I/G	8	11	11	10	11

Malades traités par le régime seul (9 cas)

	0	60	120	180	240
Ins. Moyennes (mc U/ml)	12	20	21	20	16
Glyc. Moyennes (g/l)	2	3,3	3,6	3,1	2,5
I/G	6	6	5,8	6,4	6,4

Malades traités par les hypoglycémiants et le régime (45 cas)

	0	60	120	180	240
Ins. Moyennes (mc U/ml)	4,6	10	15	17	11
Glyc. Moyennes (g/l)	1,6	2,8	3	2,6	2
I/G	3	3,5	5	6,5	5,5

Diabètes sous insulinothérapie (8 cas) ultérieure

	0	60	120	180	240
Ins. Moyennes (mc U/ml)	14,7	22	22	21,7	17,5
Glyc. Moyennes (g/l)	2,4	3,7	4	3,6	3
I/G	6,1	6	5,5	6	5,8

Diabètes non équilibrés par le traitement oral (6 cas)

Les malades sans traitement et traités par le régime seul semblent avoir un rapport I/G un peu plus élevé que les autres. Mais, là, encore, on ne peut en tirer de conclusions pratiques.

En résumé, l'étude des courbes glycémiques et insulinémiques au cours de l'HGPO, chez nos diabétiques, montre :

- un aspect évoquant le diabète consomptif
- un rapport insulinémie / glycémie qui diminue avec l'âge.
- l'absence de différences des courbes moyennes
  . entre sujets devenus insulino-dépendants et sujets encore sous traitement oral.
  . entre les deux sexes.
  . entre obèses et non obèses

Donc, malgré une grande hétérogénéité clinique apparente, nos 72 diabétiques présentent la même défaillance de l'insulino-secrétion sur le plan biologique.

Etude des courbes glycémie et insulinémie
lors des épreuves au tolbutamide intra-veineux

Il faut essayer déjà de définir les critères de normalité de ce test : il peut être considéré comme normal quand à la 30ème mn après administration du sulfamide hypoglycémiant, la glycémie = 0,8 x la glycémie initiale et quand la flèche d'hypoglycémie atteint 30 % de la glycémie initiale. On doit observer parallèlement une flèche d'hyperinsulinémie.

Nous avons donc 27 malades qui ont subi cette épreuve (23 ont subi également une épreuve d'hyperglycémie provoquée per os avec dosages d'insuline; 4 n'ont subi que le test au tolbutamide).

-Dans notre étude, la courbe glycémique est plate 18 fois sur 27 (64 % des cas) avec des insulinémies inférieures à 10 mc U/ml tout au long de l'épreuve dans 5 cas, inférieures à 20 mcU/ml dans 5 cas, inférieures à 40 mcU/ml dans 6 cas; les deux derniers cas ont une flèche hyperinsulinique (75 et 78) l'un à 90 mn, l'autre à 2 mn, mais sans effet sur la glycémie.

- Dans les 9 autres cas, on observe une discrète flèche d'hypoglycémie, mais toujours retardée (entre 40 et 90 mn).Cette flèche dépasse les 30 % de la glycémie initiale

Par contre, dans 5 cas, l'insuline ne dépasse pas 20 mcu/ml au long de l'épreuve;elle reste entre 20 et 40 mcu/ml dans 3 cas. Elle monte jusqu'à 48 mcu/ml dans 1 cas.

Donc, la concordance entre les épreuves d'hyperglycémie provoquée et les tests au tolbutamide intra-veineux, n'est pas parfaite.

Ceci est retrouvé par la majorité des auteurs :

- P. WOLFF (87) trouve, sur 46 épreuves :
  . 14 courbes glycémiques plates (30 %)
  . 8 cas d'insulinémie < 10mcU/ml
  11 cas d'insulinémie < 25mcU/ml
- De même pour ORSETTI A. et collaborateurs (59 - 60)

Sur les 27 malades ayant subi un test au tolbutamide, 5 sont devenus insulinodépendants. On remarque immédiatement que tous ont un test au tolbutamide très perturbé :

. courbe glycémique plate
. insulinémie inférieure à 10mcu tout au long de l'épreuve (sauf un cas où l'insuline est à 21 mais reste à ce niveau pendant tout le test).

Il y a donc une bonne concordance entre les résultats de l'épreuve au tolbutamide et le devenir thérapeutique chez 5 de nos malades.

Evolution des courbes d'HGPO
insulinémie chez 11 malades

Onze de nos malades ont subi deux épreuves d'hyperglycémie provoquée per os avec dosages d'insulinémie à quelques mois ou années d'intervalle (6 mois à 3 ans).

I - Deux sont devenus insulino-dépendants au bout de trois ans et deux ans après le 1er dosage

Dans ces deux cas on remarque une aggravation de la tolérance hydrocarbonée avec paradoxalement peu de modifications de l'insulino-secrétion (il semble même que celle-ci se soit améliorée dans le 1er cas). (Courbes p. 82)

Pourquoi ces deux malades, bien équilibrés pendant 2 et 3 ans par le régime et les hypoglycémiants oraux malgré des insulinémies très basses, sont-ils devenus insulinodépendants ?

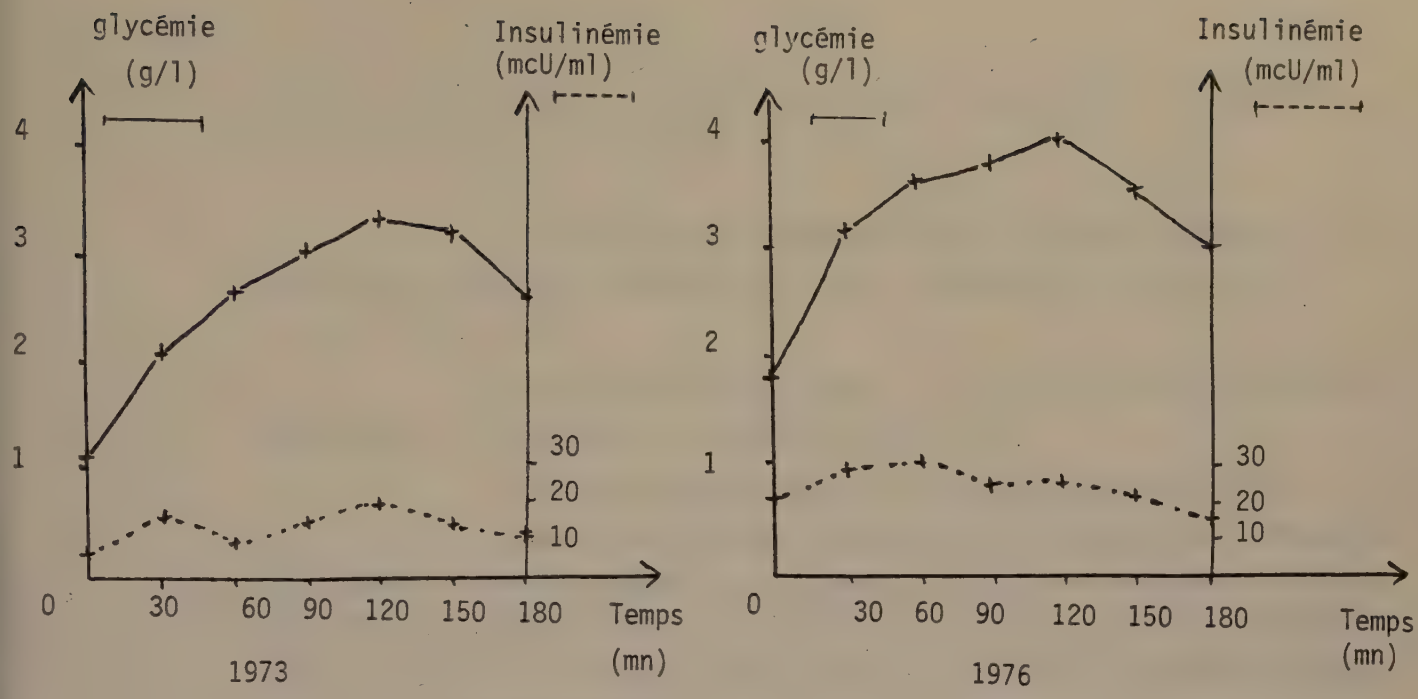
Dans le cas n° 34, il s'agit d'une femme dont le diabète, découvert à 36 ans à l'occasion d'une asthénie était bien équilibré par le traitement oral, mais avait subi un déséquilibre momentané (mais n'ayant pas nécessité d'insulinothérapie) à l'occasion d'un zona. L'insulinodépendance définitive était apparue 1 an plus tard progressivement (atteinte de l'état général et amaigrissement de 6 kg).

Le cas n° 40 concerne un jeune homme de 23 ans dont le diabète s'est déclaré à la suite d'un choc émotionnel (accident de la circulation) et s'est aggravé progressivement (lors du décès de sa mère puis lors d'une grippe). C'est 2 ans 1/2 après cette grippe que la maladie, jusqu'alors bien équilibrée par le traitement oral, s'est décompensée et a obligé à l'insulinothérapie. Il faut remarquer que ce malade est resté 2 ans 1/2 avec des insulinémies ne dépassant pas 3 mc u/ml durant toute l'épreuve d'HGPO.

II - Les 9 autres malades ont vu leur maladie évoluer de diverses façons :

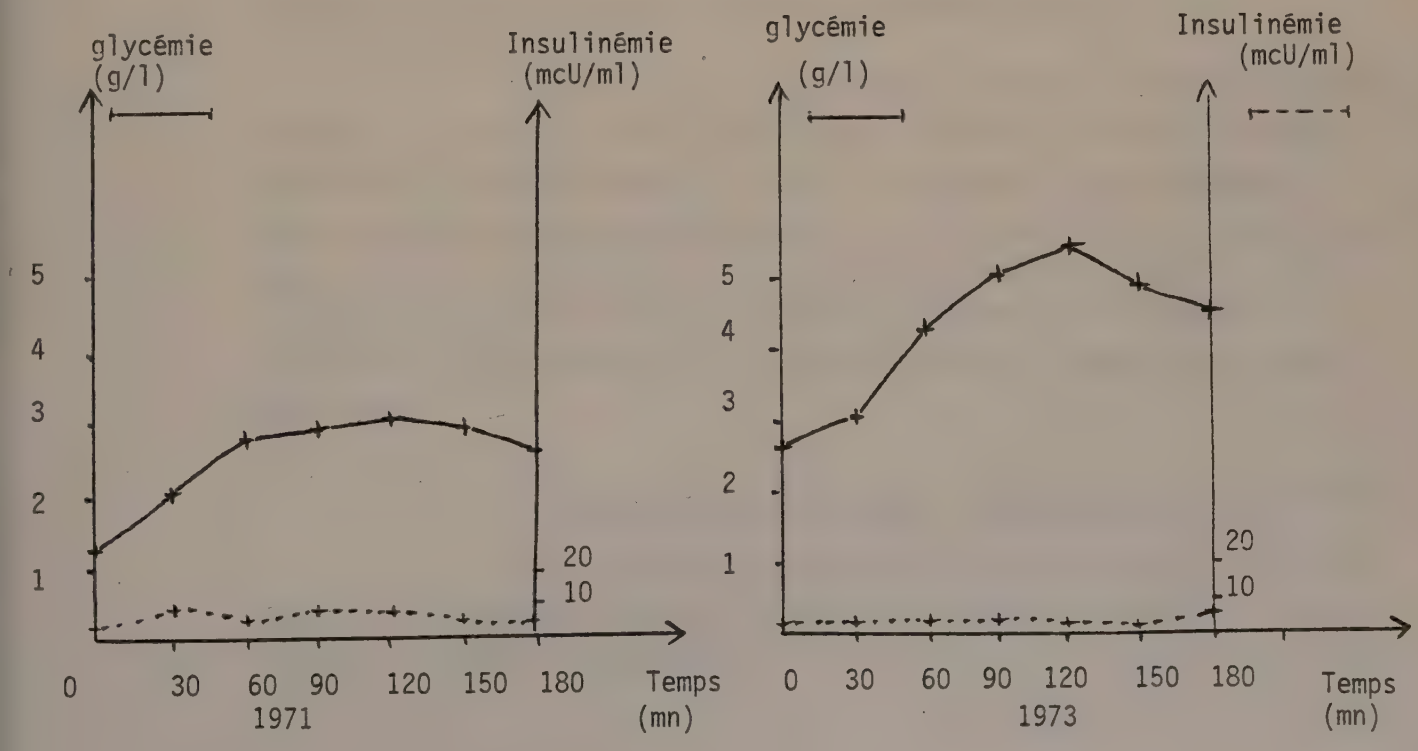
1 - Amélioration

- Deux sujets (58 et 62) ont des courbes d'HGPO-insulinémies qui



Cas n° 34

HGPO-Insulinémies



Cas n° 40

HGPO - Insulinémies

se sont normalisées (en 2 ans et 6 mois) tant du point de vue glycémie que du point de vue insulinémies.

Ces deux malades présentaient des courbes glycémiques à la limite supérieure de la normale, mais des insulinémies très basses ($<$ 12 et $<$ 15).

L'un est obèse (86 kg pour 1 m 78) et l'autre de poidsnormal (63 kg pour 1 m 71). Leur poidsne s'est pas modifié.

Le premier évolue depuis 4 ans et le second depuis 1 an 1/2.

Ils ont été traités tous deux par le régime seul. Néanmoins, on ne doit pas les considérer comme guéris. Ils doivent se soumettre à une surveillance régulière car ils risquent une aggravation de leur diabète à l'occasion d'une affection intercurrente, d'un stress, ou même spontanément, sans cause apparente.

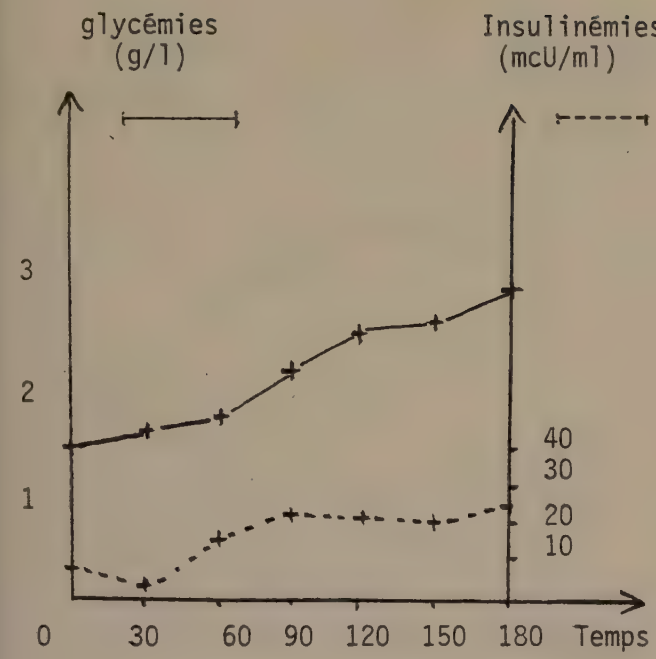
- Deux malades (4 et 31), après 2 et 3 ans de traitement hypoglycémiant et régime ont vu leur tolérance hydrocarbonée s'améliorer : diminution des glycémies à jeun et aux différents temps de l'épreuve d'HGPO, et augmentation discrète des dosages d'insuline plasmatique (cas n° 4).

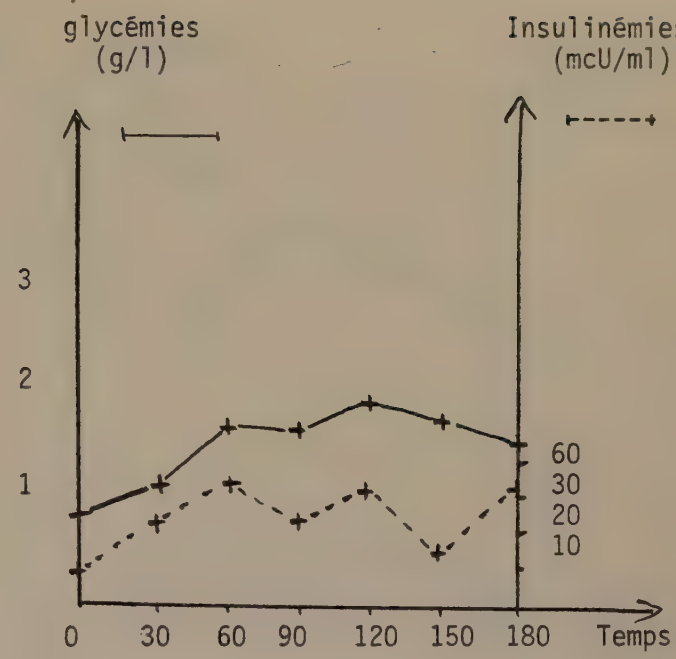
(courbes p. 84)

Il s'agit de 2 femmes, dont le diabète, découvert respectivement à 14 ans et 48 ans est traité par le régime (4) et par le régime associé à 3 cp de sulfamides et 3 cp de biguanides (31) (traitements efficaces depuis le début de la maladie (7 ans et 2 ans). On remarque que dans le cas n° 4 la malade a toujours été traitée par le régime, tandis que dans le cas n° 31 la malade traitée au départ par le régime seul a dû majorer progressivement son traitement.(ces deux femmes n'ont jamais été obèses)

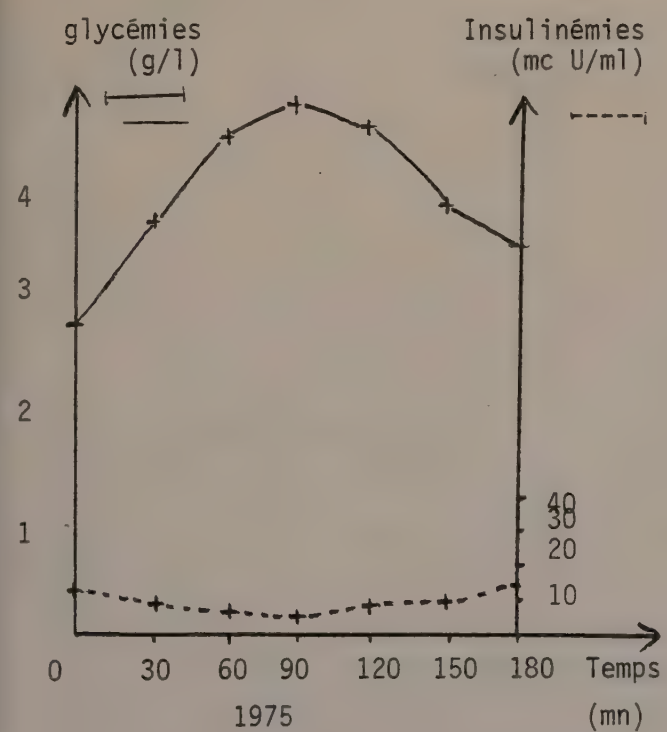
2) Trois sujets sont restés stationnaires (22,37 et 59)

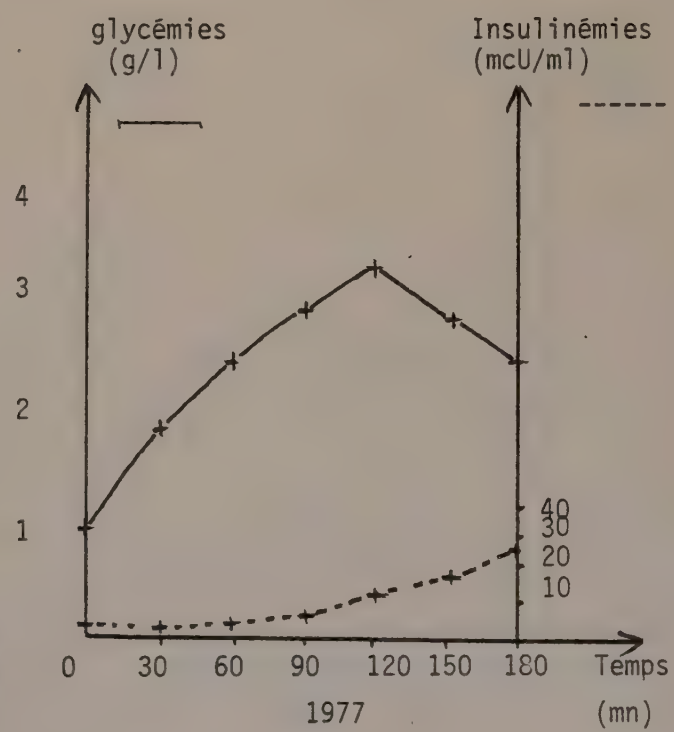
Tant du point de vue glycémie que du point de vue insulinémies, on n'observe pratiquement pas de modifications depuis 2 à 3 ans (après les dosages d'insulinémie)



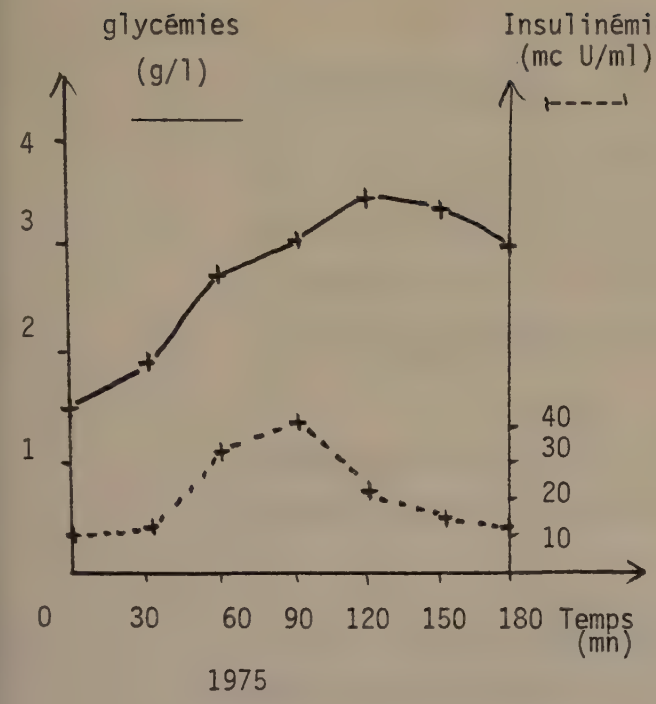


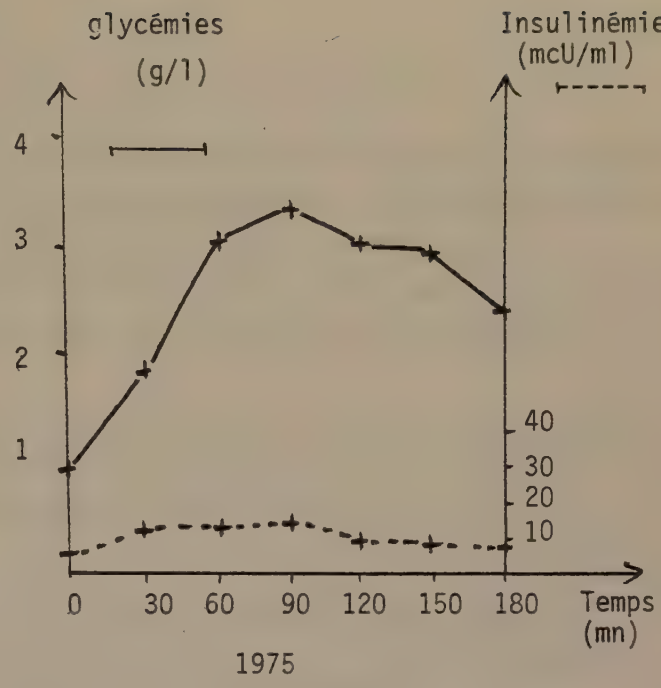
Cas n° 4



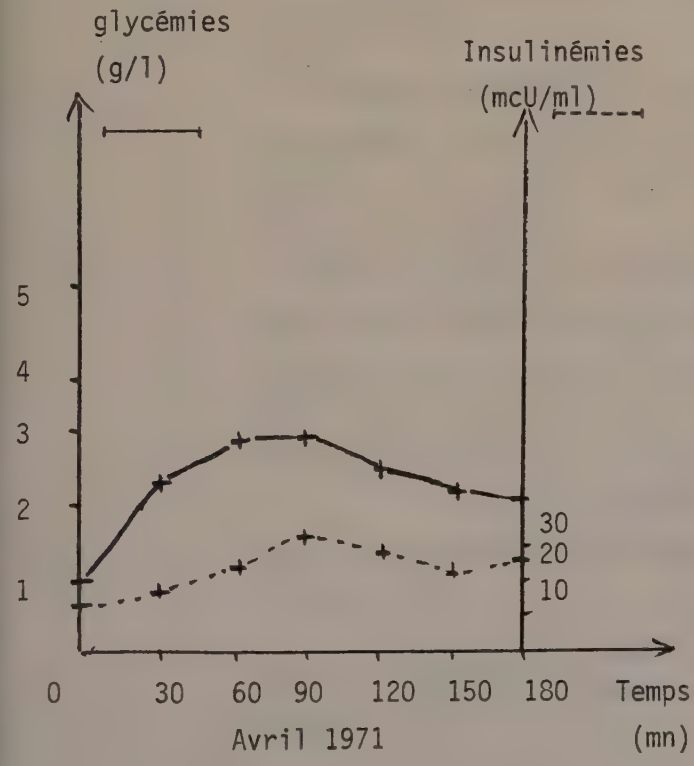


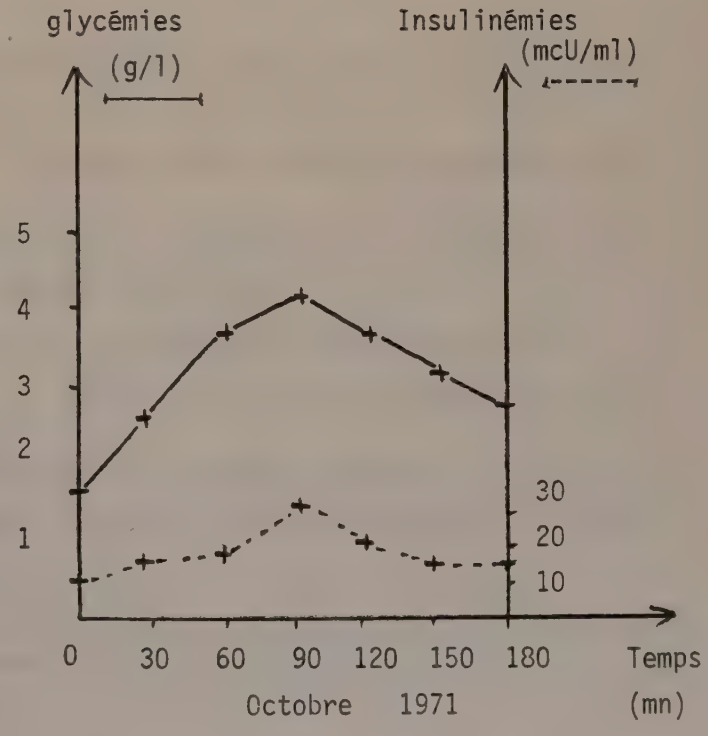
Cas n ° 3 1





Cas n° 47





Cas n° 20

3) Cas particuliers

- Un malade a un diabète associé à une maladie de Basedow (20). La première HGPO a été pratiquée au moment de son hospitalisation pour le traitement de son hyperthyroïdie par l'iode radioactif.
6 mois plus tard, le bilan thyroïdien est normal, mais la tolérance hydrocarbonée s'est nettement aggravée, sans modification des insulinémies.
(voir courbes p. 85)

Cependant, ce diabète est très facilement équilibré par le régime associé à une petite dose de biguanides. Actuellement (1977) le malade ne suit plus aucun traitement et a une glycémie à jeun à 1,52 g.

Ce malade a donc un diabète associé à une maladie de Basedow. Ce diabète vraisemblablement aggravé par l'hyperthyroïdie est actuellement bien amélioré, le malade étant euthyroïdien.

- Dans le cas n° 47, on observe une dégradation de l'insulino-secrétion avec paradoxalement une amélioration de la glycémie à jeun (la glycémie maximum étant identique mais de survenue plus précoce au cours de l'épreuve).
Le traitement reste stable et efficace depuis le début de la maladie (régime + biguanides)

Résumé

- 2 malades sont devenus insulinodépendants malgré des courbes glycémies-insulinémies peu modifiées
D'autres facteurs que le déficit pancréatique sont-ils intervenus dans le passage au stade II ?
- 2 ont pu interrompre tout traitement. Parallèlement, on observe une normalisation des courbes glycémies-insulinémies.
- Dans les autres cas, on observe une amélioration des courbes, ou un état stationnaire (efficacité du régime et de la médication orale sur la tolérance hydrocarbonée) (29).

Donc, comme on peut le suspecter facilement, une réponse insulinique faible ou nulle peut s'aggraver encore et précéder le passage au stade II.

Mais, une courbe identique du point de vue insulinémie peut aussi se normaliser presque totalement : comment expliquer ce retour à la normale ?

Enfin, on note une amélioration ou au moins un état stationnaire dans les autres cas que l'on peut sans doute en partie attribuer :

- à l'amaigrissement des obèses
- au régime et au traitement hypoglycémiant oral

Essai d'évaluation des facteurs qui précipitent le passage du stade I au stade II

Nous avons considéré comme "stade II" les malades devenus insulinodépendants ainsi que les malades qui ne sont plus équilibrés par le traitement oral.

Dans notre étude, 14 malades sur 72 (soit 20 %) sont passés au stade II :

- 8 sur 72, soit 11 % sont traités par l'insuline
- 6 sur 72, soit 9 % sont encore sous traitement oral, mais celui-ci est inefficace (glycémie à jeun constamment supérieure à 2 g50/l, signes cliniques de mauvais équilibre).

Les autres sujets (80 %) sont bien équilibrés soit sans traitement (6 %) , soit avec un régime pauvre en hydrates de carbone (10 %) soit encore avec un régime associé aux hypoglycémiants oraux (64 %).

I - Hérédité

On retrouve la même proportion d'antécédents héréditaires chez les sujets insulinodépendants et chez les autres (voir chapitre résultats).

Il semble donc que l'hérédité ne joue pas de rôle comme facteur de passage du stade I au stade II.

Nous avons trouvé des antécédents héréditaires directs ou collatéraux chez 43 % des sujets.

M. PLAUCHU (65) à partir de 1000 dossiers de diabétiques adultes retrouve une hérédité dans 22,8 % des cas.

Il semble donc que le facteur héréditaire soit plus fréquent dans notre population de diabétiques que dans la population diabétique générale.

Mais cette fréquence est identique dans le groupe insulino-dépendant et dans le groupe non insulino-dépendant.

II - Le sexe

Notre étude comporte une majorité d'hommes: 57 %

Pourtant il y a autant d'hommes que de femmes qui sont devenus insulinoprivés.

- 7 hommes sur 41 sont devenus insulino-dépendants (soit 17 % des hommes)
- 7 femmes sur 31 sont devenues insulino-dépendantes (soit 23 % des femmes)

Il y aurait donc une légère prédominance féminine dans le passage vers le stade II.

III - Âge d'apparition de la maladie

1 - Avant 20 ans

. Aucun malade n'est devenu insulinoprivé définitivement avec un recul de :

- 2 à 7 ans (en moyenne 4 ans 6 mois) par rapport au début de la maladie.
- 2 à 3 ans (en moyenne 2 ans 6 mois) par rapport aux dosages d'insuline.

. Cas particulier (cas n° 41 et 72)

Ce sont nos deux jeunes en rémission après un début de diabète de type II.

Pour le premier nous avons un recul de 15 ans avec une alternance de périodes de rémission et d'insulinothérapie.

Pour le second la rémission dure depuis presque 2 ans.

2 - Entre 20 et 40 ans

. 10 malades sur 36 (soit 28 %) sont devenus insulinodépendants dans un délai de :

- 1 à 13 ans après le début de la maladie (en moyenne 5 ans 9 mois)

- 3 mois à 4 ans après les dosages d'insulinémie (en moyenne 1 an 8 mois)

. Les 26 autres malades sont bien équilibrés par le traitement oral avec un recul de :

- 1 an à 16 ans (en moyenne 5 ans 7 mois) par rapport au début de la maladie

- 3 mois à 6 ans (en moyenne 2 ans 9 mois) par rapport aux dosages d'insulinémie.

3) Entre 20 et 40 ans

. 4 malades sur 24 (soit 16 %) sont devenus insulinodépendants dans un délai de :

- 3 à 11 ans (en moyenne 8 ans), après le début de la maladie.
- 1 à 4 ans (en moyenne 2 ans 1 mois) après les dosages d'insuline.

. Les 20 autres malades sont bien équilibrés par le traitement oral avec un recul de :

- 1 à 26 ans (en moyenne 6 ans 7 mois) par rapport au début de la maladie.

- 6 mois à 6 ans (en moyenne 2 ans) par rapport aux dosages d'insuline.

4) Après 60 ans

Tous les malades (8 cas) sont encore bien équilibrés par le traitement oral avec un recul de :

- 3 à 7 ans (en moyenne 5 ans) par rapport au début de la maladie.
- 2 à 6 ans (en moyenne 3 ans 9 mois) par rapport aux dosages d'insuline.

C'est donc entre 20 et 40 ans que le plus fort pourcentage de malades est devenu insulinodépendant. Le stade II survient un peu plus tôt entre 20 et 40 ans qu'entre 40 et 60 ans tant par rapport au début de la maladie que par rapport aux dosages d'insulinémie.

IV - L'ancienneté de la maladie

- 6 malades sur 34, soit 18 % , sont devenus insulino-dépendants moins de 5 ans après le diagnostic de diabète.

- 5 malades sur 23 (soit 22 %) sont devenus insulinodépendants entre 5 et 10 ans après le diagnostic de la maladie.

- 3 malades sur 10 (soit 30 %) sont devenus insulinodépendants entre 10 et 15 ans après la 1ère glycémie élevée.

- Aucun des 5 sujets dont la maladie évolue depuis plus de 15 ans n'est devenu insulino-dépendant.

Il semble donc que l'ancienneté de la maladie ait un peu d'influence sur le passage du stade I au stade II

V - L'obésité

- Dans le groupe des malades devenus insulinoprivés, on observe 57 % de sujets de poids normal ou maigres, et qui n'ont jamais été obèses (8 cas sur 14).

Dans le groupe de s malades encore traités oralement, 45 % des sujets sont de poids normal ou maigres.

- 13 sujets sur les 14 devenus insulinoprivés ont présenté un amaigrissement progressif et massif (6 à 14 kg) dans les mois précédant la mise en route de l'insulinothérapie.

On peut donc en déduire que les sujets de poids normal ou maigres évoluent plus que les autres vers l'insulinodépendance.

D'autre part, la survenue d'un amaigrissement important sous traitement oral, semble être un bon signe d'insulinodépendance.

VI - Rôle d'un éventuel facteur déclenchant

Aucun facteur particulier n'est retrouvé, pouvant être à l'origine du passage du diabète I au diabète II.

Ce passage s'est effectué dans tous les cas progressivement en quelques mois

VII - Les complications

On est frappé par le petit nombre de complications en général, et de complications vasculaires en particulier chez les diabétiques devenus insulino-privés.

Les malades traités par l'insuline sont-ils mieux protégés contre les complications que les malades sous régime et hypoglycémiants oraux ?

Si l'on considère l'apparition des complications en fonction de l'ancienneté de la maladie, on ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes.

VIII - Devenir des diabétiques à partir des dosages d'insulinémie

- C'est au cours de la première année, suivant les dosages d'insulinémie, que la moitié de notre groupe de type II est devenu insulino-dépendant.
- Le passage au diabète II s'effectue 3 mois à 4 ans après les dosages (en moyenne 1 an et 9 mois)

En résumé

La découverte d'un hypoinsulinisme lors des épreuves dynamiques permet de craindre l'évolution de la maladie diabétique vers l'insulino-dépendance, d'autant plus si l'on retrouve certains facteurs comme :

- le jeune âge (20 à 40 ans)
- l'absence d'antécédent d'obésité
- le sexe féminin
- l'ancienneté de la maladie

Par contre, l'hérédité ne semble pas jouer de rôle dans cette évolution; il en est de même pour le rôle d'un éventuel facteur déclenchant.

Essai d'évaluation des facteurs qui maintiennent les sujets dans cette catégorie intermédiaire du diabète sucré

58 malades sur 72 (soit 80 %) sont encore bien équilibrés par le traitement oral :

- 6 % sont sans traitement
- 10 % sont au régime hypoglucidique seul
- 64 % sont au régime associé aux hypoglycémiants oraux.

I - Hérédité

Comme nous l'avons dit précédemment, on retrouve la même proportion d'antécédents héréditaires chez les sujets devenus insulinodépendants et chez les sujets encore sous traitement oral.

II - Le sexe

Sur 58 malades, nous avons 34 hommes et 24 femmes.

Donc, on observe toujours une prédominance masculine.

L'homme paraît donc mieux protégé contre le passage à l'insulino-dépendance.

III - Âge d'apparition de la maladie et ancienneté des dosages d'insuline

1 - Avant 20 ans

Sur les 4 malades de ce groupe :

- 2 sont bien équilibrés par le traitement oral avec un recul de
  . 4 ans 6 mois par rapport à la première glycémie pathologique
  . 2 ans 6 mois par rapport aux dosages d'insuline
- Les deux autres sont en rémission après un début de diabète de type II.

. Le cas n° 72 (jeune homme en rémission depuis 2 ans) peut être considéré comme un diabète de l'adulte survenu chez un jeune.

Il se présente actuellement comme un diabète insulino-indépendant ayant fait un épisode d'acido-cétose accidentelle.

. Le cas n° 41 montre bien la fragilité extrême de l'équilibre hydrocarboné chez ces diabétiques avec absence de risposte insulinique au stimulus glucosé : chaque stress, maladie intercurrente, grossesse...

entraîne un besoin accru d'insuline que le pancréas est incapable de fournir d'où la nécessité d'épisodes d'insulinothérapie.

2 - Entre 20 et 40 ans

26 malades sur 36 (soit 72 %) sont encore sous traitement oral avec un recul de :

- 1 an à 16 ans après la première glycémie pathologique (en moyenne : 5 ans 7 mois)

- 3 mois à 6 ans après les dosages d'insuline (en moyenne 2 ans 9 mois).

3 - Entre 40 et 60 ans

20 malades sur 24 soit (84 %) sont encore sous traitement oral avec un recul de :

-1 à 26 ans (en moyenne 6 ans 7 mois) par rapport à la première glycémie élevée.

- 6 mois à 6 ans (en moyenne 2 ans) après les dosages d'insuline plasmatique.

4 - Après 60 ans

Tous les malades (8 cas) sont encore bien équilibrés par le traitement oral avec un recul de :

- 3 à 7 ans (en moyenne 5 ans) après le début de la maladie.

-2 à 6 ans (en moyenne 3 ans 9 mois) après les dosages d'insuline.

Donc, plus le sujet est âgé lors de l'apparition du diabète, plus longue sera la période intermédiaire de bon équilibre sous traitement oral.

L'âge serait donc un facteur qui prolongerait la durée de la phase insulino-indépendante.

IV - L'ancienneté de la maladie

28 malades sur 34 soit 82 sont encore traités par le régime et les hypoglycémiants oraux depuis moins de 5 ans.

18 malades sur 23 soit 78 % depuis moins de 10 ans

7 malades sur 10 soit 70 % depuis moins de 15 ans

5 malades sur 5 soit 100 % au-delà de 15 ans.

V - L'obésité

Les sujets étant ou ayant été obèses paraissent demeurer plus longtemps dans la période intermédiaire sensible au traitement oral. Celà ne veut pas dire que l'obésité protège contre l'aggravation du diabète !

En effet, nous avons remarqué que les obèses qui ont maigri avec le régime et/ou les hypoglycémiants oraux, ont vu une amélioration de leur tolérance hydrocarbonée qui a permis une réduction du traitement.

On peut donc dire que les obèses se comportent plus longtemps que les sujets maigres ou de poids normal comme des diabètes de type I.

D'autre part, la réduction de cette obésité est le meilleur moyen pour améliorer leur situation et pour ralentir l'évolution vers le stade II.

VI - Les complications

Les malades traités oralement semblent présenter plus de complications de tous ordres que les malades devenus insulinodépendants.

VII - Devenir des diabétiques à partir des dosages d'insulinémie

Les 56 malades encore sous traitement oral évoluent depuis 2 ans 7 mois en moyenne depuis leurs dosages d'insuline plasmatique.

VIII - Effet de la thérapeutique orale

- Le traitement oral, régime et / ou hypoglycémiants oraux, bien suivi semble prolonger la période intermédiaire.

- La cure d'amaigrissement, en réduisant les besoins en insuline est très efficace chez les obèses évidemment et entraîne

. une amélioration de l'équilibre hydrocarboné avec allègement de la thérapeutique

. un ralentissement dans l'évolution de la maladie vers le stade II

- Malgré tout, certains sujets qui suivent scrupuleusement leur traitement et surveillent leur équilibre biologique voient leur diabète évoluer progressivement vers l'insulinodépendance.

Résumé

Certains facteurs permettent de penser que l'insulino-dépendance surviendra plus tardivement chez certains malades hypo-insulinémiques; ce sont :

- l'âge : plus le malade est âgé à la découverte de son diabète, plus le stade II sera tardif.

- le sexe : les hommes paraissent passer moins vite au stade II.

- l'obésité : à perturbation hydro-carbonnée égale, les obèses restent plus longtemps au stade I que les sujets de poids normal ou maigres.

- la cure d'amaigrissement et le traitement oral bien suivi prolongent le bon équilibre du diabète.

DISCUSSION

DISCUSSION

Nous avons étudié une population de diabétique dont le point commun est une réponse très faible ou absente du pancréas au stimulus glucosé oral.

Nous savons qu'il existe des états intermédiaires entre le diabète gras initial (où la sécrétion d'insuline est non seulement normale, mais accrue) et le diabète consomptif au stade terminal (où l'insulinémie est nulle).

Ces états intermédiaires sont caractérisés par une lente dégradation de l'isulino-secrétion.

Nous allons essayer de voir comment nos diabétiques s'intègrent dans ces états.

I - Avant 20 ans

- D'après DARNAUD Ch. et J. (15, 16, 17)

Il s'agit du diabète non acidosique de l'enfant et de l'adolescent.

Découvert de façon fortuite le plus souvent, chez un enfant né de parents diabétiques, il évolue plus ou moins rapidement (en général en moins d'un an) vers la décompensation : le diabète, d'apparence léger, bien équilibré par le régime et les hypoglycémiants oraux prend l'aspect du type II

Pour DARNAUD, il s'agirait d'un diabète acidosique banal, découvert par hasard à un stade tout à fait précoce de son évolution.

Il semble rare, sans doute en raison de sa latence habituelle.

M. PLAUCHU (62, 63) est d'accord avec cette théorie.

Il a observé 7 cas de diabète de ce type, sur 2058 diabétiques examinés entre 1951 et 1970 (5 garçons et 2 filles).

Cet auteur souligne l'existence de cas très rares où le diabète léger persiste plusieurs années : l'un de ces cas évolue depuis plus de 7 ans sans aggravation.

M. PLAUCHU, comme Ch. DARNAUD, insiste sur la nécessité d'une surveillance minutieuse de ces enfants et adolescents. La survenue d'un amaigrissement et d'une insulinémie en permanence au dessous de 10 mc U/ml impose la mise en route de l'insulinothérapie pour éviter l'apparition d'un coma acidosique.

Notre étude

- Les cas 4 et 67 s'intègrent bien dans ce groupe de "diabète non acidosique de l'enfant et de d'adolescent".

Il s'agit d'un garçon et d'une fille dont le diabète, découvert à 18 ans et 14 ans, évolue respectivement depuis 2 et 7 ans.

Tous deux présentent des antécédents héréditaires directs de diabète.

Ils ont été découverts à l'occasion d'un examen systématique et n'ont jamais été obèses.

Ils sont traités et équilibrés par le seul régime.

Les dosages d'insuline ont été pratiqués respectivement il y a 2 et 3 ans. Et malgré la découverte d'une réponse insulinique très faible lors de l'hyperglycémie provoquée per os, l'équilibre se maintient toujours (poids stable, glycémie à jeun inférieure à 1,50 gr.).

La jeune malade (4) est actuellement enceinte (avril 1977). Cette grossesse va-t-elle précipiter le passage vers l'insulino-dépendance ?

- Les diabètes initialement insulinodépendants avec rémissions secondaires (75, 34, 90, 46, 40, 37, 39)

SCHWAGER (75) a observé 4 cas de diabète de ce type

. Début univoque par les signes majeurs de grande carence insulinique.

. Malgré cela, l'insulinémie moyennne n'est pas effondrée, mais normale, ou abaissée la riposte insulinique est absente ou retardée.

FORRETTE B., et Collaborateurs (34)

1 observation de ce type

. Début clinique type II typique

Glycémie élevée

insulinémie élevée

Nécessité de l'insulinothérapie pendant 15 Jours

. Rémission pendant 18 mois : mais glycémie subnormale avec baisse progressive de l'insulinémie

. Rechute avec insulinémie très basse et glycémie très élevée nécessitant une insulinothérapie définitive.

WEBER B. (9) note également une discordance entre glycémie subnormale et insulinémie basse au cours des période de rémission.

KOSAKA (39) et JOHANSEN (37) constatent chez le même type de malade, que les épreuves où la glycémie est la plus élevée sont celles où l'insulinémie est la plus basse.

Tous ces éléments posent le problème du rôle d'éventuels facteurs extra-pancréatiques à l'origine du diabète juvénile, ou comme facteurs aggravants (antagonistes de l'insuline ?).

Notre étude

Cas 41 et 72.

Nous n'avons malheureusement pas pu étudier la riposte insulinique au stade initial du diabète. Mais au cours des rémissions on note une persistance de l'insulino-secrétion et une baisse de la glycémie.

II - Les diabètes atypiques de l'adulte jeune

- D'après Ch. DARNAUD (15, 19)

Sur une statistique de 4 000 diabétiques, Darnaud en a observé 424 cas (10,6 %).

Il s'agit du diabète de l'adulte jeune, découvert en dehors de la grossesse chez des sujets âgés de 20 à 40 ans. 29 % d'entre eux ont des antécédents héréditaires de diabète.

73 % sont ou ont été obèses (cette proportion est à peine inférieure à celle (83 %) trouvée pour les diabètes gras survenant après 40 ans.

Darnaud distingue deux types de malades :

- Le diabète gras de l'adulte jeune : 73 %

Hérédité : 33 %

Symptômes et complications identiques au diabète gras du sujet de plus de 40 ans.

Evolution: au stade initial, la cure d'amaigrissement est efficace dans 80 % des cas ; la médication orale est suffisante dans 16 % des cas.

Au stade intermédiaire, la cure d'amaigrissement est insuffisante, mais la médication orale est constamment efficace.

Au stade métapléthorique, la secrétion d'insuline a fini par se tarir, la médication insulinique est indispensable. Le contrôle en est aussi facile que dans le diabète II.

"Aucune différence n'apparait en somme, jusqu'ici entre le diabète gras précoce et le diabète gras tardif. Pourtant, cette différence existe : c'est la fréquence et la rapidité avec lesquelles le premier évolue vers le diabète métapléthorique".

Après 3 ans de traitement régulier, 57,3 % des malades suivis ont dû recourir à l'insuline. Cette proportion est notablement plus forte que celle relevée dans les mêmes conditions au cours du diabète gras tardif (29,7 %).

"Le fait est d'autant plus significatif que, dans nombre de cas, l'aggravation s'est produite bien que le diabète, régulièrement suivi, ait paru contrôlé de façon fort acceptable".

"Au cours du diabète gras, la tendance à l'altération des cellules béta est d'autant plus fréquente et d'autant plus précoce que le diabète gras est apparu plus tôt".

- Le diabète de l'adulte jeune non entaché d'obésité (27 %)

Il doit être lui-même divisé en deux groupes :

. Le diabète insulino-privé d'emblée de l'adulte jeune.

Il représente 66,9 % du sous groupe (18 % du groupe).

Le facteur héréditaire est retrouvé dans 22 % des cas.

La symptomatologie, la biologie et le traitement ne diffèrent pas du diabète juvénile typique.

Le mécanisme en reste mystérieux : on ne voit pas comment l'hormone somatotrope pourrait être retenue dans la génèse de ce diabète.

. Le diabète atypique de l'adulte jeune, 33,1 % du sous-groupe ; 8,9 % de l'ensemble des malades.

Le facteur héréditaire existe dans 20 % des cas. La maladie est généralement découverte à l'occasion d'un examen systématique, ou de façon fortuite. Ce diabète se montre remarquablement stable et très facile à contrôler : dans 1/3 des cas par le seul régime, dans les 2/3 des cas par le régime associé aux hypoglycémiants oraux.

23 % des malades suivis régulièrement ont dû être traités par l'insuline moins de 3 ans après le début de leur maladie.

"Il est probable que, parmi ces cas, certains correspondent à des diabètes insulinoprives à installation très lente, comme on en rencontre parfois, même chez l'adolescent et l'enfant. D'autres, sans doute, ont une autre origine qui nous échappe".

- M. PLAUCHU (61, 63) a observé 7,8 % de diabètes atypiques de l'adulte jeune dans sa statistique portant sur 2058 diabétiques.
Il retrouve les mêmes proportions entre diabète gras de l'adulte jeune et diabète de l'adulte jeune non entaché d'obésité.

Il élimine les premiers pour ne s'intéresser qu'aux seconds.

Du point de vue thérapeutique, ces diabètes sont faciles à équilibrer avec un régime normocalorique associé à la thérapeutique orale.

"Ce n'est qu'à la longue, si le diabète s'aggrave avec une insuline plasmatique effondrée au-dessous de 10 mc U/ml que l'insulinothérapie devient indispensable".

M. PLAUCHU remarque que "cette thérapeutique est beaucoup plus dictée par l'amaigrissement, car certains de nos diabétiques intermédiaires, avec insuline plasmatique basse, restaient parfaitement équilibrés par la simple thérapeutique orale".

L'insulinothérapie doit être employée à temps, mais pas trop tôt.

Pour PLAUCHU, il s'agit d'une variété de diabètiques II dont le pancréas s'épuise moins rapidement. Dans sa statistique, 25 % des malades ont du être mis à l'insuline assez rapidement (en moins de 5 ans).

- P.F. WOLFF (87) dans sa thèse de 1975 étudie une population de diabétiques jeunes qui n'ont jamais été obèses, avec insulino-secrétion émoussée et dont le traitement ne comporte pas la nécessité d'une insulino-thérapie.

Sur une série de 3733 diabètes étudiés en mars 75 à l'Hotel-Dieu de Lyon, il isole 102 cas (soit 2,7 %) de "diabète intermédiaire vrai" tel qu'il le définit.

(Il cite une statistique de 300 cas de diabètes sucrés du jeune avant 30 ans à Madras publiés par MOSES et GANDHI (56)

15 % sont des diabètes II

60 % sont des diabètes maigres sans cétose et ne nécessitant que de faibles doses d'insuline).

(Pays en voie de développement où sévit la malnutrition, ce qui explique ces proportions).

P.F. WOLFF observe que 25 % de ses malades sont devenus insulino-dépendants dans un délai égal ou inférieur à 5 ans.

- R.L. JACKSON, en 1971 a prononcé un vigoureux plaidoyer en faveur de l'insulinothérapie précoce et minutieuse du diabète sucré juvénile, car il voit dans l'utilisation des sulfamides hypoglycémiants une cause fréquente d'instabilité ultérieure du diabète insuliné.

"Le diabète intermédiaire de l'adulte jeune ne devrait-il pas être contrôlé dès sa découverte par de petites doses d'insuline ?"

De nombreuses objections se heurtent à cette indication :

- modalités thérapeutiques compliquées (insulinothérapie triquotidienne...)
- difficultés de faire admettre une thérapeutique aussi lourde à des diabétiques qui supportent très bien leur maladie cliniquement
- dangers de l'insulinothérapie supérieurs à ceux du traitement oral.

La majorité des auteurs sont donc d'accord pour préconiser le régime et les hypoglycémiants oraux tant que le malade ne maigrit pas.

La période de décompensation doit être diagnostiquée très tôt (nécessité d'une surveillance parfaite de ces diabétiques) : elle est annoncée par la baisse de l'insulinémie et par la perte de poids. L'insulinothérapie utilisée à temps, en général à doses modestes, redresse et stoppe l'amaigrissement.

- Notre étude

36 de nos malades (soit la moitié de la population que nous avons étudiée) ont un diabète découvert entre 20 et 40 ans.

. 44 % d'entre eux sont ou ont été obèses (16 cas)
  20 % de ce sous-groupe ont du être traités par l'insuline(3 cas)
  Ils correspondent au groupe des diabètes florides précoces.

. 66 % n'ont jamais été obèses ; (20 cas)
  35 % d'entre eux sont devenus insulinoprives (7 cas)

1 - Les diabètes florides précoces

- Hérédité

7 malades ont des antécédents héréditaires de diabète (44 %)
7 malades n'en ont pas (44 %)
2 malades ont des antécédents inconnus.

- Symptomatologie

Elle ne diffère pas du diabète gras typique.

- Evolution

20 % des malades sont devenus insulinodépendants (3 cas).

2 - Les diabètes de l'adulte jeune non entaché d'obésité.

- Héredité

11 malades ont des antécédents héréditaires de diabète (55 %)
9 n'en ont pas.

- Symptomatologie

Les diabètes ne débutent jamais de façon explosive. La plupart du temps ils sont dévouverts par un examen systématique.

Parfois ils se révèlent par les signes habituels du diabète qui apparaissent progressivement et peuvent précéder le diagnostic de plusieurs mois.

Parfois ils sont découverts à l'occasion d'une affection intercurrente.

- L'évolution

35 % (7 cas) sont devenus insulinodépendants.

III - Le diabète métapléthorique de Darnaud

Il s'agit d'un diabète de type I, typique ayant débuté chez un sujet de plus de 40 ans, obèse.

- CH. DARNAUD (15, 16, 17).

Le diabète de type I, classique semble demeurer stagnant de longues années. Il n'en est pas moins lentement évolutif.

Il évolue en 3 phases : au départ, il est caractérisé par une hyperplasie insulaire et une hyperinsulinémie..

Dans un second temps, ou période intermédiaire, la défaillance de l'insulino-secrétion apparait et se précise.

Dans un troisième temps, cette défaillance est complète : le diabète floride est devenu consomptif.

Ce dernier stade a été appelé métapléthorique, en accord avec la terminologie proposée par YOUNG pour le diabète hypophysaire (au diabète secondaire à la pléthore, succède le diabète métapléthorique, tout comme au diabète hypophysaire fait suite le diabète métahypophysaire. Le virage d'un stade à l'autre se fait d'autant plus vite que le malade est mal équilibré et que la surcharge adipeuse n'a pas été suffisamment réduite.

Le symptôme le plus révélateur est sans doute un amaigrissement spontané, très lentement progressif.

L'étude des variations de l'insulinémie du stade initial au stade métapléthorique serait le meilleur moyen de vérifier à coup sûr la validité de cette évolution vers la défaillance pancréatique définitive.

Mais le recul est actuellement encore insuffisant pour une telle entreprise.

Darnaud a étudié le test insulino-glucose d'HIMSWORTH chez 11 diabétiques gras (16) (17).

Ce test est remarquable, car il a permis d'aboutir avec 30 ans d'avance à des conclusions que les méthodes d'exploration les plus récentes n'ont pu que confirmer.

- Technique : en même temps qu'on fait ingérer à un sujet à jeun une quantité de glucose égale à 30 g/ m^2 de surface corporelle, on lui injecte, toujours par mètre carré de surface corporelle, et par voie veineuse 5 unités d'insuline ordinaire très purifiée. Puis on dose la glycémie de dix en dix mn pendant une heure. Chez le sujet normal, l'effet de l'insuline et celui du glucose s'équilibrent sensiblement : la courbe obtenue fluctue faiblement aux alentours immédiats d'une ligne horizontale.

Au cours du diabète II, la sensibilité à l'insuline prédomine sur l'effet du glucose et la courbe est concave vers le haut.

Au cours du diabète I, au stade initial, l'effet sucre prédomine sur l'effet insuline : la courbe est convexe vers le haut.

Chez les obèses, le passage du diabète I au diabète II s'accompagne du virage de la courbe du test d'Himsworth du type convexe vers le haut au type concave vers le haut.

C'est ainsi que Darnaud a pu objectiver, grâce à 11 observations étudiées sur une période de 20 ans, la lente dégradation du diabète I vers le stade métapléthorique, parallèlement à la réduction progressive de l'insulino-secrétion.

Tout ceci a été confirmé d'abord par Bornstein et Lawrence, mais surtout, par Yalow et Berson.

- M. PLAUCHU (63)

Il en a observé 5,7 % (parmi 2058 diabétiques)

1/5 de 20 à 60 ans

4/5 de plus de 60 ans.

Il est d'accord avec Darnaud.

Notre étude

. Nous devons inclure dans ce groupe les sujets dont le diabète a été découvert entre 20 et 40 ans, et qui sont ou ont été obèses (16 cas). C'est entre 40 et 60 ans que la proportion de ces malades est la plus importante : 16 sur 24 ; 4 d'entre eux sont au stade métapléthorique. Il faut y ajouter certains diabètes pléthoriques apparus chez le vieillard après 60 ans : 5 de nos 8 malades. Aucun n'a encore atteint le stade métapléthorique. Ce qui fait donc 37 diabètes florides, soit : 51 % de notre étude. 7 (soit 19 %) sont devenus métapléthoriques.

. Entre 40 et 60 ans, il existe encore des sujets sans antécédents d'obésité, qui voient apparaître un diabète. Nous en avons observé 8 ; aucun d'entre eux n'est encore devenu insulinoprive.

III - Le diabète atypique du vieillard de plus de 60 ans.

- CH. DARNAUD (15)

Il étudie une population de diabétiques âgés de plus de 70 ans :

+ 81 % sont des diabètes florides connus de longue date

+ 19 % sont des diabètes d'apparition récente chez des sujets sans antécédents d'obésité.

Dans 69,5 % des cas, l'insulinothérapie a été nécessaire immédiatement, à doses modestes.

"Dans les autres cas, la médication orale fut active, mais seulement pour un temps plus ou moins long. Rares furent les cas où l'insuline put être évitée, à la longue".

- M. PLAUCHU (63, 64)

Il en a observé 27 cas sur 2058 diabétiques ; ces cas correspondent aux diabétiques récents (découverts après 60 ans chez des vieillards qui ne sont et n'ont jamais été obèses).
Pour PLAUCHU, ce groupe représente 4 % de l'ensemble des diabètes du vieillard.

L'insulinothérapie s'est révélée indispensable dans 25 % des cas, à doses modestes.
"Dans les cas où la médication orale fut active pendant un certain temps, l'insulinothérapie fut toujours annoncée par un dosage d'insuline plasmatique effondrée et parallèlement par un amaigrissement notable. Là encore, on peut se demander si le diabète intermédiaire n'est pas une sorte de diabète II d'apparition retardée chez le vieillard."

- E. AZERAD et J. LUBETZKI (5) ont étudié une population de 200 cas de diabètes découverts après 70 ans.

39 % sont équilibrés par le régime seul ;

61 % sont équilibrés par le régime associé aux hypoglycémiants oraux.

L'équilibre a été obtenu dans 87,5 % des cas.

13,5 % ont nécessité un traitement par l'insuline.

En fait, E. AZERAD ne différencie pas un groupe d'obsèses et un groupe de sujets de poids normal.

- Notre étude

Nous avons observé 8 diabètes apparus après 60 ans. Comme nous l'avons dit, 5 d'entre eux sont des diabètes florides d'apparition tardive.
Il en reste donc 3 qui sont d'authentiques diabètes atypiques du vieillard.
Aucun d'entre eux n'est encore traité par l'insuline.

V - Les études sur des populations dont l'insulinémie provoquée est très faible ou négative.

1 - M. ROBERT (69)

Il a étudié 5 cas de "diabètes atypiques".
Il observe :

. une hétérogénéité frappante vis à vis de l'hérédité, de l'age du sujet, des antécédents pondéraux.

. un seul point commun : absence de grande obésité manifeste et absence de tout épisode acide-cétosique.

"Les études de l'insulinémie ont permis de dégager un troisième critère de relative homogénéité : dans les 5 observations, il existe un déficit total ou évident de l'insulinémie provoquée.
Les conséquences thérapeutiques ne sont pas évidentes : parmi les 5 malades, deux sont traités par les sulfamides et l'un d'eux avec un recul suffisant pour que ce traitement soit considéré comme un succès. Les trois autres malades (parmi lesquels deux sujets maigres) ont du être mis à l'insuline, dont ils tirent le plus grand bénéfice."

Pour ROBERT, il existe des états intermédiaires diabétiques, représentant des voies de passage conduisant vers le diabète insulino-dépendant définitif. Cette voie de passage est empruntée par deux familles distincts. D'une part des diabètes de type gras, caractérisés par une évolution méta-pléthorique très précoce.
D'autre part, d'authentiques diabètes II qui apparaissent atypiques en ce sens que la décompensation acido-cétosique définitive tarde à se manifester et laisse longtemps place à un état diabétique bénin bien toléré.

Dans les deux cas, les épreuves d'insulinémie provoquée ont le mérite de mettre directement l'accent sur la défaillance pancréatique.

Quelque soit l'indication thérapeutique, posée dans l'immédiat, cette constatation justifie vis-à-vis de ces malades, une surveillance toute particulière.

2- LENG-LEVY (41)

Il étudie les diverses modalités de réponse insulinique à la charge glucosée chez le sujet normal et dans différentes formes de diabète.

A Côté des diabètes avec normo-insulinémie, hyperinsulinémie, il isole un groupe de diabétiques dont la réponse insulinique est basse mais qui ne se comportent pas comme des diabètes consomptifs.

"Ce type de réponse permet-il de prévoir le passage du diabète floride au diabète acido-cétosique ?

Il est classique de faire succéder à la phase d'hyperinsulinisme, une phase d'hypoinsulinisme relatif puis absolu, par épuisement du pancréas endocrine.
C'est une possibilité que l'on admet facilement sur le plan théorique. On est tenté de considérer que les sujets dont la courbe d'insulino-secrétion est plate seront un jour insulino-dépendants.
On est frappé par l'identité de leur courbe insulinémique avec celle des diabètes consomptifs. Chez ces malades, le fait essentiel est une diminution de la réponse secrétoire au stimulus glycémique. Mais comment avec de telles insulinémies, ces sujets n'ont-ils pas de diabète plus grave ? Aucun de ces sujets, suivis maintenant depuis plusieurs mois, n'est devenu insulino-dépendant. Le deviendront-ils ?
L'avenir nous le dira. En tout cas, faute d'avoir dosé l'insulinémie auparavant chez ces sujets, nous ne pouvons affirmer si leur réponse insulinique correspond ou non à un épuisement pancréatique secondaire à un hyperinsulinisme, comme Vague l'a montré dans certains cas."

Leng-Levy envisage ensuite l'intérêt des dosages d'insuline dans le choix des indications thérapeutiques :

"Une courbe d'insulinémie basse et plate évoque la déchéance pancréatique et incite à l'insulinothérapie. Mais nous avons vu que de telles courbes pouvaient s'observer dans les diabètes cliniquement florides, avec ou sans obésité, où le traitement oral est actif. L'indication thérapeutique ne doit donc pas tenir compte du seul dosage d'insuline, mais des critères cliniques traditionnels".

3- Thèse de J.C. SCHWAGER (Besançon 1975)
(74, 75)

J.C. SCHWAGER étudie deux populations de diabétiques :

l'une cliniquement insulinopénique

l'autre biologiquement insulinopénique.

La 2e correspond à notre étude. Elle concerne 44 observations.

Il note lui aussi l'hétérogénéité de ces cas.

Il observe :

. 29 cas de diabètes pléthoriques type I
dont 11 diabètes intermédiaires essentiels atypiques et intermédiaires proprement dits de Darnaud.

. 11 diabètes de poids normal dont 10 diabètes essentiels atypiques de l'adulte et 1 diabète non acido-cétosique de l'enfant.

. 4 diabètes primitivement insulino-dépendants avec rémission secondaire.

Le point commun de tous ces diabètes est une riposte insulinique identique au stimulus glucosé, intermédiaire entre les diabètes avec normo ou hyperinsulinisme et les diabètes insulinoprives.

Sur le plan évolutif : 40 de ces diabétiques sont traités par le régime seul ou associé aux hypoglycémiants oraux.

4 ont dû recevoir de l'insuline d'emblée.

Le 1er groupe est formé de 18 diabètes pléthoriques type I,
11 diabètes pléthoriques intermédiaires proprement dits (Darnaud)
10 diabètes atypiques de l'adulte,
1 diabète non acido-cétosique de l'enfant.

Les 18 diabètes pléthoriques : 7 (38 %) sont devenus insulino-dépendants dans un délai de 3 à 32 mois après les dosages d'insuline (15 mois en moyenne).
Les 11 diabètes pléthoriques intermédiaires : 3 sont devenus insulino-dépendants après les dosages dans un délai de 3, 6 et 2 mois .
Les 10 diabètes atypiques de l'adulte : 6 (60 %) sont devenus insulino-dépendants dans un délai de 1 à 22 mois après les épreuves d'H G P O insulinémies (8 mois 2 semaines en moyenne).
Le seul cas de diabète acido-cétosique de l'enfant reste stable sans insuline.

"Donc plusieurs types de diabète sont en fait des diabètes biologiquement insulinopéniques":

- Les diabètes intermédiaires de Darnaud, et les diabètes non acido-cétosiquesdu jeune dont le risque d'évolution vers l'insulino-dépendance est bien classique.

- les diabètes pléthoriques de type I et les diabètes atypiques de l'adulte : ce qui est plus étonnant, car leur évolution vers l'insulino-dépendance est moins habituelle.

Quel que soit le tableau clinique, J.C. SCHWAGER pense que ces diabètes biologiquement insulinopéniques sont des diabètes à haut risque de déséquilibre à court ou moyen terme, sous traitement oral.

4 -Notre étude

Nous retrouvons la même hétérogénéité que tous ces auteurs.
Nous pouvons proposer un tableau clinique de ce diabète :

. Diabète susceptible d'apparaître à tout âge

. Diabète paraissant plus fréquent entre 20 et 40 ans

. L'insulinopénie peut être d'emblée présente, mais notre étude ne nous permet pas de dire, dans les cas où l'insulinémie a été dosée après un certain temps d'évolution, si elle existait d'emblée ou si elle est apparue après une phase de normoinsulinémie ou d'hyperinsulinémie relative.

. L'hérédité joue son rôle habituel et semble intervenir plus souvent que dans les autres diabètes.

. Ce diabète se rencontre aussi bien chez des obèses que chez des sujets de poids normal ou maigres.

. Le passage vers l'insulino-dépendance est marqué dans tous les cas par un amaigrissement souvent massif.

. Il est d'autant plus fréquent et plus précoce dans l'évolution que le sujet est jeune.

. Ceci aussi bien par rapport à l'ancienneté de la maladie que par rapport à l'ancienneté des dosages d'insuline.

. Les facteurs favorisant le passage au type II sont :

- le poids (à perturbation égale du métabolisme hydro-carboné, plus le sujet est maigre, plus il risque de devenir insulino-dépendant)
- l'âge (plus il est jeune...)

. Les complications ne semblent pas être plus fréquentes que dans les autres types de diabète.

Les malades insulino-traités auraient même moins de complications que les autres.

. Ce sont des malades à surveiller régulièrement du fait du haut risque d'insulino-dépendance.

En somme, nos 72 sujets s'intègrent bien dans le cadre des diabètes intermédiaires définis par CH. DARNAUD.
Schématiquement :

- 4 appartiennent au groupe des diabètes non acido-cétosiques de l'enfant et de l'adolescent
- 36 peuvent être assimilés au diabète atypique de l'adulte jeune
- 24 sont des diabètes métapléthoriques de Darnaud
- 8 sont des diabètes atypiques du vieillard.

En fait, nous remarquons que ces 4 catégories se chevauchent puisqu'on a observé des diabètes métapléthoriques avant 40 ans et après 60 ans ; de même, nous avons noté que le diabète atypique de l'adulte jeune (diabète de type I survenant chez des sujets qui n'ont jamais été obèses) peut se voir après 40 ans et même après 60 ans.

Tous les auteurs ont remarqué l'existence aussi bien de diabètes de type I chez l'adolescent et le sujet jeune, que de diabètes de type II chez l'adulte et le vieillard.
Notre étude pourrait se présenter comme un trait d'union entre le diabète gras et le diabète maigre.

A tous les âges de la vie peuvent se voir :

- le diabète gras de type I
- le diabète floride à évolution métapléthorique
- le diabète de type I survenant chez des sujets maigres ou de poids normal et évoluant plus ou moins rapidement vers l'insulino-dépendance
- le diabète maigre de type II.

Donc le diabète du jeune (moins de 40 ans) n'est pas toujours acido-cétosique, et le diabète de l'adulte (plus de 60 ans) n'est pas toujours du type I classique.

Tout peut se voir à tous les âges de la vie avec une fréquence variable selon les tranches d'âge.

Il n'y a pas de diabète exclusivement "réservé" au jeune ou à l'adulte. Ceci est en faveur de la conception uniciste du diabète : le diabète serait une seule maladie qui s'exprimerait différemment selon l'âge, mais qui garderait la possibilité de se manifester de la même manière quel que soit l'âge.

Il est intéressant de connaître ce cadre de diabètes intermédiaires afin de ne pas commettre d'erreurs thérapeutiques : ces sujets peuvent rester plusieurs mois ou années bien équilibrés par le traitement oral.

Certains pensent que le traitement insulinique précoce ralentit la survenue des complications dégénératives et permet d'utiliser des doses très faibles d'insuline.

Mais en pratique, il est difficile de faire admettre à un sujet bien équilibré par un régime et des comprimés, la nécessité d'une thérapeutique injectable astreignante. Cette dernière ne peut être envisagée que lorsqu'apparaissent les signes d'échec des hypoglycémiants oraux (amaigrissements, signes fonctionnels classiques...).

Donc, tant que le diabète reste bien équilibré, on utilise les hypoglycémiants oraux et le régime.

Ceci parallèlement à une surveillance particulièrement attentive, biologique et surtout clinique.

La mise en place de l'insulinothérapie s'impose dès l'apparition d'un amaigrissement progressif et résistant au traitement, pour éviter la survenue de complications acido-cétosiques.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Il existe des diabétiques que l'on a du mal à intégrer dans l'un des deux types classiques : il s'agit de malades dont le diabète sucré, cliniquement de type I (sensible au régime et / ou au traitement oral), se rapproche biologiquement du type II (insulino-dépendant), par l'existence d'une riposte insulinique faible ou nulle après charge en glucose. Nous en avons étudié 72 cas dans le service de Médecine II de l'hôpital du Bocage de Dijon. Ce groupe représente environ 10 % des malades ayant subi une épreuve d'hyperglycémie provoquée couplée aux dosages d'insuline plasmatique.

Sur le plan clinique, ce diabète présente des caractères communs avec le diabète de type I : hérédité,sexe,mode de début, complications, traitement. Il s'en différencie par :
- sa survenue fréquente chez des sujets sans antécédents d'obésité.
- sa répartition selon l'âge (50 % avant 40 ans et 12 % après 60 ans), qui le rapproche davantage du diabète II; mais 33 % se recrutent entre 40 et 60 ans.

Cette hétérogénéité clinique apparente disparaît devant le risque de passage à l'insulinodépendance commun à tous ces malades, du fait de la défaillance de leur insulino-secrétion.

En effet, 20 % de nos malades (14 cas sur 72) sont devenus insulinodépendants :
- 1 à 13 ans (en moyenne 6 ans et 9 mois) après la mise en évidence de la première glycémie élevée.
- 3 mois à 4 ans (en moyenne 1 an et 9 mois) après les dosages d'insuline.

La survenue de l'insulino-dépendance paraît d'autant plus précoce et plus fréquente que le sujet est plus jeune, et qu'il n'a jamais été obèse.
Le seul signe annonciateur de l'échec des hypoglycémiants oraux est l'amaigrissement massif et progressif, alors même que la correction du syndrôme biologique peut encore être assez satisfaisante.

Tous les autres malades (56 cas) sont bien équilibrés par le traitement oral avec un recul moyen de :
- 5 ans 10 mois par rapport à la mise en évidence de la première glycémie élevée.

- 2 ans 7 mois par rapport aux dosages d'insuline.

A l'inverse, il faut noter l'existence de 2 cas de jeunes diabétiques, primitivement insulino-dépendants, en rémission secondaire :
- rémission complète depuis presque 2 ans pour l'un,
- alternance de rémissions et de décompensations, depuis 15 ans, pour l'autre.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale couplée au dosage de l'insuline plasmatique permet d'individualiser une population de diabétiques à haut risque d'insulinodépendance. Cette population s'intègre dans le cadre des "diabètes intermédiaires" défini par CH. DARNAUD. Malgré une insulino-secrétion très déficiente, ces malades peuvent, pendant plusieurs mois ou années être bien équilibrés par le traitement oral.

Mais une surveillance étroite est nécessaire dès lors que la défaillance insulinique est diagnostiquée : tout amaigrissement important, tout déséquilibre biologique résistant à un réajustement du traitement oral, imposent l'insulinothérapie pour éviter la survenue de complications acido-cétosiques.

Le Président de la Thèse :

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 20 janvier 1978

Le Doyen,

UNIVERSITE DE DIJON
Faculté de Médecine

BIBLIOGRAPHIE

1 AZERAD E., LUBETZKI J. et DUPREY J.
Antagonistes et inhibiteurs de l'insuline
Ann. Endocrinol ; 1966, 27, 608 - 624

2 AZERAD E., LUBETZKI J., DUPREY J. et FRIEDLER D.
Résultats du dosage de l'insuline plasmatique dans le diabète et les états apparentés.
Ann. Endocrinol., 1966, 27, 696-702

3 AZERAD E., LUBETZKI J., DUPREY J. et FRIEDLER D.
Etude de la secrétion insulinique au cours des perfusions de glucose chez des sujets normaux et diabétiques. Essai de détermination d'un coefficient d'efficacité du couple insuline-glucose.
Journ. Annu. Diabétol. Hôtel-Dieu, 1969, Paris, Flammarion Ed., 157-177

4 AZERAD E., LUBETZKI J., FRIEDLER ., DUPREY J.
Résultats statistiques de l'insulinémie au cours de la maladie diabétique.
Symposium de Mégève, 1969, Servier Ed. 52-61

5 AZERAD E., LUBETZKI J., CHEBAT H.
Le diabète tardif, à propos de 200 cas découverts après 70 ans.
Symposium de Mégève, 1970, Servier Ed. 59-64

6 BOEUF C. et VAGUE P.
Le dosage radio immunologique de l'insuline plasmatique dans le diabète et les obésités
Le diabète, 1967, 15, 185-195

7 BUCHANAN K.D. and Mc KIDDIE M.T.
The normal insulin response to glucose
The relationship between blood sugar and plasma insulin.
Diabetologia, 1967, 5, 460-464

8 BUCHANAN K.D., and Mc KIDDIE M.T.
Factors determining the plasma insulin response to oral glucose in diabetes mellitus
Diabetes, 1967, 16, 466-471

9 CAHILL Jr., G.F.
Diabetes, insulin and future développements.
Diabetes, 1973, 22, 53-62

10 CERASI E., and LUFT R.
The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus
Acta Encocrinol., 1967, 55, 278-304

11 CERASI E., et LUFT R.
Conceptions actuelles sur la pathogénie du diabète et le rôle des différentes hormones diabétogènes
XIIè congrès des Endocrinologues de Langue Française
1973, Masson Ed., 235-248

12 CERASI E.
Métabolic conséquences of low insulin response in non diabetic subjects.
Diabetes, 1974, 23, 341-345

13 CHIMENES H. ROMANI J.D. et de KERGOLAY B.
Unité ou pluralité du diabète sucré
Nouv. Presse Méd., 1973, 2, 689-690

14 CODACCIONI J.L. et FONTAINE G.
Histoire naturelle du diabète sucré
Précis de Diabétologie, 1977, Masson Ed., 759-766

15 DARNAUD C. et DARNAUD J.
Les diabètes intermédiaires
Rev. Prat., 1968, 18, 3715-3721

16 DARNAUD C., DENARD Y., et DARNAUD J.
Evolution contrôlée du diabète gras (ou type I) du stade initial au stade métapléthorique.
Le Diabète, 1970, 18, 97-104

17 DARNAUD C., DENARD Y., MOREAU G.
Application du test insuline glucose d'HIMSWORTH à la physiologie et à la thérapeutique du diabète sucré.
Presse Méd., 1956, 64, 1353-1355

18 DARNAUD C., DENARD Y., MOREAU C.
Les diabètes essentiels de l'adulte
Rev. Méd. Toulouse, 1965, I, 729-740

19 DARNAUD C., DENARD Y. MOREAU C.
Le diabète de l'adulte jeune (en dehors de la grossesse) d'après 424 observations personnelles.
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 401-404

20 DEROT M.
Précis de Diabétologie, 1977, Masson Ed.

21 DEROT M.
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os et l'insulinémie.
Entretiens de Bichat, Paris, 1970, Expansion scientifique française Ed. , 293-296

22 DEROT M. et LAFAY J.
Diabète de la maturité
Rev. Prat., 1968, 18, 3703-3712

23 DEROT M et ROSSELIN G.
Epreuve d'hyperglycémie per os et insulinémie.
Le Diabète, 1970, 18, 29-34

24 DEROT M., SABA J. et RATHERY M.
Les insulinothérapies abusives
Gaz. Méd. Fr., 1972, 79, 7079-7082

25 DEROT M., ROSSELIN G., ASSAN R., TCHOBROUTSKY G.
L'insulinémie dans le diabète de l'adulte.
Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1966, 7, 593-600

26 DEUIL R., MUNDLER B. et PUECH H.
Le diabète secondairement insulinodépendant de l'adulte.
Entretiens de Bichat, Paris, 1968, Expansion scientifique française Ed. 387-390

27 DEUIL R., PUECH H., MUNDLER B.
Les cinq stades biochimiques du diabète sucré.
Etude du coefficient d'insulino-secrétion.
Acquisitions médicales récentes, 1973, Expansion sientifique française Ed., 229-240

28 DUPREY J., LUBETZKI J. et AZERAD E.
Vers une meilleure approche de la fonction bêta-langerhansienne dans le diabète sucré.
Le coefficient d'insulino-secrétion.
Presse méd., 1970, 78, 2057-2060

29 DUPREY J., LUBETZKI J.
L'insulino-secrétion dans le diabète de la maturité. Effet de l'administration prolongée de glybutamide.
Presse méd., 1971, 79, 2469-2471

30 DUPREY J., LUBETZKI J.
Insulinémie et diabète I : Méthodes d'études, sujets normaux, maladie diabétique.
Pathol. Biol. 1971, 19, 311-331

31 DUPREY J., LUBETZKI J.
Insulinémie et diabète II: formes particulières de la "maladie diabétique" et "syndrômes diabétiques".
Pathol. Biol., 1971, 19, 417-438

32 DUPREY J. et LUBETZKI J.
Physiologie de l'insulino-secrétion
Journ. Annu. Diabétol. Hôtel Dieu. 1972, Paris, Flammarion Ed.13-35

33 FAJANS S.S., TAYLOR C.I., FLOYD J.C., CONN J.W.
Some aspects of the natural history of diabetes mellitus
Diabetes, 1974, 23, 329-340

34 FORETTE B., THERVET F., RAMBERT P.
Etude de l'insulinémie au stade initial du diabète juvénile.
Le Diabète, 1972, 20, 151-155

35 GEPTS W.
Insulitis and viruses ; intruductory remarks
Diabetes, 1974, 23, 285-286

36 JOUBAUD F., BOYER J.
Début du traitement par l'insuline chez les diabètiques.
Gaz. Méd. Fr., 1976, 83, 3751-3754.

37 JOHANSEN K., ORSKOV M.
Plasma insulin during remission in juvenile diabetes mellitus
Br. méd. J., 1969, 1, 676-678

38 KLOTZ B.
les grands syndrômes diabétiques
Méd. Int., 1966, 1, 473-488

39 KOSAKA K., HAGURA R., SAITO R.
Changes in plasma insulin and glucose tolérance in stable diabetes in a young woman.
Diabetes, 1969, 18, 487-492

40 LENG-LEVY J., AUBERTIN J., LENG B.
L'insulinothérapie abusive
Bordeaux méd., 1972, 5, 2297-2308

41 LENG-LEVY J., BLANQUET P., AUBERTIN J.
Insulinémie et diabètes. Etude de la réponse insulinique à la stimulation glucosée dans diverses formes cliniques de diabète.
Bordeaux méd., 1972, 6, 601-625

42 LESTRADET H.
Le diabète ou les diabètes sucrés
Presse Méd., 1966, 74, 99-103

43 LESTRADET H.
Diabète sucré, maladie ou syndrôme ?
Nouv. Presse méd. 1972, 1, 2555-2558

44 LESTRADET H.
Les hyperglycémies. I. Définition et classification.
Concours méd., 1973, 95, 4183-4190

45 LESTRADET H., BATTISTELLI F., LEDOUX A. et COMBIER E.
L'hérédité du diabète sucré. Etude effectuée à partir de 1000 familles d'enfants diabétiques et de 1000 familles témoins.
Nouv. Presse Méd., 1972, I, 2543-2546

46 LESTRADET H., GIRON J.B., et TICHET J.
L'insulinothérapie chez le jeune diabétique (analyse de 1100 dossiers)
Ann. Méd. Interne Paris, 1973, 124, 687-697

47 LUBETZKI J.
Définition du prédiabète et du diabète latent.
Vie Méd. 1968, 49, 1307-1310

48 LUBETZKI J.
Indications actuelles des hypoglycémiants actifs par voie orale
Méd. Interne, 1971, 6, 275-281

49 LUKENS J. and DOHAN P.
Expérimental diabètes by administration of glucose
Endocrinology, 1949, 42

50 LUYCKS A. et LEFEBVRE P.
Evidence d'une réduction de la secrétion d'insuline dans le diabète avec ou sans obésité.
Discussion de l'emploi thérapeutique des biguanides.
Ann. Endocrinol., 1969, 30, 717-730

51 LUFT R.
Clinical research on the molecular level
Diabètes, 1974, 23, 39-52

52 MALAISSE W.J.
La régulation de la secrétion insulinique
XIIe réunion des Endocrinologues de Langue Française,
1973, Masson Ed., 161-167

53 MALHERBE C.
Modalités de la réponse insulinémique au glucose chez l'homme.
Le Diabète, 1970, 18, 262-269

54 MARY P.
Histoire naturelle et prévention du diabète sucré
5e symposium de Mégève, 1974, Servier Ed., 178-186

55 MIROUZE J., ORSETTI A., et LAPINSKI H.
Les modifications de l'insulinémie provoquée par le glucose oral
ou veineux dans diverses formes de diabète sucré.
Le Diabète, 1970, 18, 174-178

56 MOSES S.G.P., GANDHI V.S.
Quelques aspects du profil et du type clinique chez les diabétiques
jeunes (30 ans et moins) à Madras.
South India. Excerpta n° 280 20, 1973, Abstract 352

57 NERUP J., PLATZ P.
H L - A antigens and diabètes mellitus
Lancet, 1974, II, 864-866

58 NERUP J.
Autoimmunity in diabètes mellitus
Lancet, 1970, II, 610-611

59 ORSETTI A., SCHMOUKER Y., CARTRY E. et MIROUZE J.
Intérêt du dosage de l'insulinémie en diabétologie
Gaz. Méd. Fr. , 1968, 75, 3095-3110

60 ORSETTI A. et MIROUZE J.
L'insulino secrétion au moment de la primo-insulinothérapie au cours des diabètes devenus rebelles aux thérapeutiques orales.
Journ. Annu. Diabètol. Hôtel-Dieu
1969, Flammarion Ed., 311-317

61 PLAUCHU M., POUSSET G., GLEIZE J.
Les diabètes intermédiaires
J. Méd. Lyon, 1972, 53, 43-49

62 PLAUCHU M., BIZOLLON C.A., LACHIEZE-REY E.
Contribution à l'étude de l'insulinémie dans l'obésité et les différents états diabétiques.
Lyon méd., 1968, 219, 587-620

63 PLAUCHU M., POUSSET G., DE MONTGOLFIER R.
Les diabètes intermédiaires
Journ. Annu. Diabétol. Hôtel-Dieu
1971, Flammarion éd., 81-96

64 PLAUCHU M. et NOVE-JOSSERAND G.
Le diabète sénile
Rev. Fr. Endocrinol. Clin., 1973, 14, 429-442

65 PLAUCHU M., MALLURET J., MEUNIER R.
L'hérédité du diabète.
J. Méd. Lyon, 1967, 48, 741-761

66 POUSSET G.
Les diabètes intermédiaires et atypiques
Précis de diabétologie de M. Dérot, 1977, Masson éd., 297-300

67 PUECH M.
Quand doit-on prescrire l'insuline aux diabétiques ?
Concours méd., 1970, 92, 8043-8044

68 RIMOIN D.L.
Genetics of diabetes mellitus
Diabetes, 1974, 23, 346-350

69 ROBERT M.
Etude de l'insulinémie dans 5 observations de diabète dit "intermédiaire".
Symposium de Mégève, 1969, Servier éd., 69-76

70 ROMANI J.D.
A propos de l'hérédité du diabète
Nouv. Presse Méd., 1973, 2, 581

71 ROSSELIN E.G., TCHOBROUTSKY G., ASSAN R.
Taux plasmatiques de l'insulinémie chez des diabétiques
Ann. Endocrinol Fr., 1966, 27, 751-760

72 ROSSELIN E.G., TCHOBROUTSKY G., ASSAN R.
Les dosages de l'insuline, de l'hormone de croissance et du glucagon plasmatiques au cours de la charge en glucose par voie orale en physiologie humaine, dans le diabète, les obésités, les hypoglycémies et les syndrômes hypophysaires
Rev. Prat., 1968, 18, 4001-4023

73 SAN MARCO J.L., VAGUE P., CODACCIONI J.L. et VAGUE J.
Facteurs de l'échec secondaire des anti diabétiques oraux. A propos de 98 diabétiques adultes de poids normal au moment de la découverte de leur diabète.
Le Diabète, 1972, 20, 221-225

74 SCHWAGER J.C., NABBONI G., GRANDMOTTET P. et TUETEY J.B.
Les diabètes insulinopéniques de l'adulte ; intérêt nosologique et thérapeutique du dosage couplé : hyperglycémie provoquée orale-insulinémie.
Sciences Médicales, 1974, 5, 479-485

75 SCHWAGER J.C.
Etude clinique, biologique et évolutive des diabètes insulinopéniques.
Thèse Médecine Besançon, 1975, 51

76 TATTER SALL R.B., FAJANS S.S.
A différence between the inheritance of classical juvenile onset and maturity - onset type diabètes of young people.
Diabètes, 1975, 24, 44-53

77 TCHOBROUTSKY G., FREYCHET P.
Définition et classification internationale du diabète sucré.
Vie Méd., 1968, 49, 1293-1304

78 THOMSEN M.
M L C typing in juvenile diabetes mellitus and idiopathic Addison's disease
Transplantation, 1975, 22, 125-147

79 TUTIN R., TCHOBROUTSKY G.
Pour un traitement plus physiologique du diabète sucré.
Presse méd. 1970, 78, 1351-1355

80 VAGUE P.
L'insulinémie dans le diabète et les obésités
Thèse Médecine Marseille, 1966, 139

81 VAGUE P. et VAGUE J.
L'insulino secrétion dans le diabète à ses phases cliniques
Journ. Annu. Diabètol. Hôtel Dieu 1972, Flammarion éd., 55-65

82 VAGUE P., JACQUET P. et VAGUE J.
Perte de poids chez l'obèse et insulino-secrétion.
Journ. Annu. Diabètol. Hôtel Dieu 1969, Flammarion éd., 277

83 VIALETTE B., VAGUE P.
Auto-immunité et diabète
Rev. Fr. Endocrinol Clin., 1976, 17, 395-402

84 VINIK A.I., KALK W.J., JACKSON W.P.U.
A unifying hypothesis for héréditary and acquired diabètes
Lancet, 1974, II, 485-487

85 WEBER J.
Intérêt du dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique dans les diabètes.
Thèse médecine Clermont-Ferrand, 1974, 27

86 WHITTINGHAM S.
Diabètes mellitus, auto immunity and aging.
Lancet, 1971, 1, 763-766

87 WOLFF P.
Le diabète intermédiaire
Thèse Médecine Lyon, 1975, 290

88 YALOW R.S., BERSON S.A.
Immuno assay of andogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1157-1175

89 YALOW R.S., BERSON S.A.
Plasma insulin concentration in non diabetic and early diabetic subjects.
Diabètes, 1960, 9, 254

90 WEBER B.
Insulin release in children with diet treated diabetes
International symposium commemorating the 50 th anniversary of insulin. Jérusalem, 1971, 41-42

TABLE DES MATIERES

Plan p. 1
Introduction p. 4

I - Généralités - Définitions p. 7

- classification du diabète p. 9
- hypothèses pathogéniques p. 23

II - Matériel et méthodes p. 30

- méthodes p. 31
- observations p. 40

III - Résultats p. 47

IV - Discussion p. 98

Conclusions p. 116

Bibliographie p. 119